

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BB



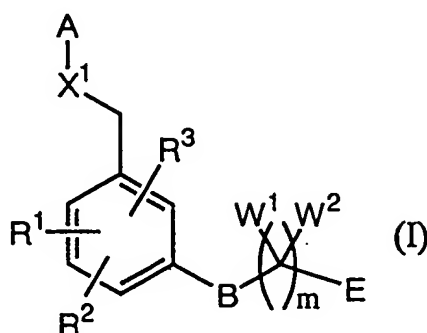
PCT

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 215/26, 401/12, 401/14 // A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO98/42672 (43) 国際公開日 1998年10月1日(01.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01265 (22) 国際出願日 1998年3月24日(24.03.98) (30) 優先権データ 特願平9/69565 1997年3月24日(24.03.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 篠原浩二(HAGIHARA, Koji)(JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1245-4-102 Shizuoka, (JP) 柳瀬雅史(YANASE, Masashi)(JP/JP) 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-35-16 Shizuoka, (JP) 鈴木公二(SUZUKI, Koji)(JP/JP) 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-8-4 Shizuoka, (JP) 野坂千裕(NOSAKA, Chihiro)(JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1-203 Shizuoka, (JP)	市村通朗(ICHIMURA, Michio)(JP/JP) 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP) 村上ひろみ(MURAKAMI, Hiromi)(JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里355-2 Shizuoka, (JP) 堀口 晃(HORIGUCHI, Akira)(JP/JP) 〒194-0023 東京都町田市旭町2-3-16-202 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: BENZENE DERIVATIVES (54) 発明の名称 ベンゼン誘導体 (57) Abstract Benzene derivatives having a high antagonistic activity to bradykinin and represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, wherein Y ¹ in A represents -CH=CH- or NR ¹ (in which R ¹ is hydrogen or lower alkyl); X ¹ represents O, S or NR ² (in which R ² is hydrogen or lower alkyl); B represents B ¹ or B ² ; X ² represents substituted or unsubstituted aryl or the like; Z ¹ and Z ² each represent hydrogen or Z ¹ and Z ² form a bond together; X ³ represents N or -CH=C-; R ¹ , R ² and R ³ may be the same or different from one another and each represent hydrogen, lower alkyl, hydroxyl or the like; W ¹ and W ² each represent hydrogen or represent O together or W ¹ and W ² represent N together with E; m represents an integer of 0 to 2, provided when B is B ² , m is 1; and E represents N together with W ¹ and W ² or E represents hydrogen, OR ²¹ (in which R ²¹ is hydrogen, lower alkyl or the like) or NR ⁴ . <div data-bbox="828 1281 1510 1743"> </div>		

優れたブラジキニン拮抗活性を有する一般式



〔式中、Aにおける Y^1 は $-CH=CH-$ または NR^8 （式中、 R^8 は水素、低級アルキル等を表す。）を表し、 X^1 はO、S、または NR^9 （式中、 R^9 は水素、低級アルキル等を表す。）を表す。Bは B^1 または B^2 を表すが、 X^2 は置換もしくは非置換のアリール等を表し、 Z^1 および Z^2 は例えば共に水素を表すか、 Z^1 と Z^2 とが一体となって結合を表す。 X^3 はNまたは $-CH=C-$ を表す。 R^1 、 R^2 、および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキル、ヒドロキシ等を表す。 W^1 および W^2 は共に水素を表すか、 W^1 と W^2 とが一体となってOを表すか、 W^1 と W^2 がEと一体となってNを表す。 m は0～2の整数を表すが、Bが B^2 の時は1に限る。Eは W^1 と W^2 と一体となってNを表すか、水素、 OR^{21} （式中、 R^{21} は水素、低級アルキル等を表す。）または NR^4R^5 を表す。〕で表されるベンゼン誘導体およびその薬理的に許容される塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ

LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア

SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア
ZW ジンバブエ

明細書

ベンゼン誘導体

技術分野

本発明は、ブラジキニン拮抗剤としての活性を有し、アレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、すい炎、喘息、疼痛等のブラジキニンまたはその類縁体が誘発する種々の疾患の治療に有用なベンゼン誘導体およびその塩に関する。

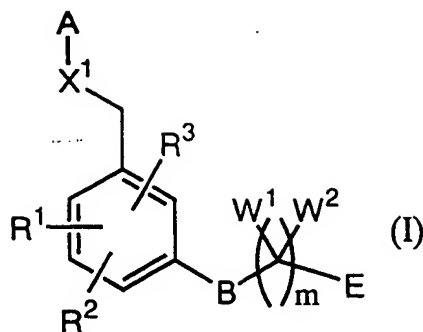
背景技術

キノリン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン誘導体が結合した、モノ、あるいはジハロゲン置換ベンゼン誘導体がブラジキニン拮抗剤としての活性を有していることが特開平 7-002780 号公報、7-242666 号公報、7-300477 号公報、7-300478 号公報に開示されているが、そのベンゼン誘導体のベンゼン環上のもう一つの置換基は置換アミノ基または置換複素環に限られ、置換または非置換のアルキル、アルケニル、フェニルで置換されたベンゼン誘導体がブラジキニン拮抗剤としての活性を有していることは全く知られていない。さらに、上記ベンゼン誘導体の複素環上の置換基はハロゲン、低級アルキル、アシル、アリール、オキソ、ニトロ、アミノ、アルアルキル（ベンジル、フェネチル等）および低級アルコキシカルボニル、低級アルキル（メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル等）に限られ、低級アルコキシメチル、ヒドロキシメチル、置換または非置換のアミノメチル、低級アルコキシカルボニル、カルボニル、ニトリル、カルバモイル等で置換されたピロール環で置換されたベンゼン誘導体がブラジキニン拮抗剤としての活性を有していることは全く知られていない。

発明の開示

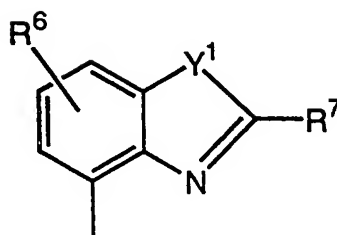
この発明の目的はブラジキニン拮抗剤としての活性を有するベンゼン誘導体およびその塩を提供することにある。

本発明は一般式（I）



[式中、

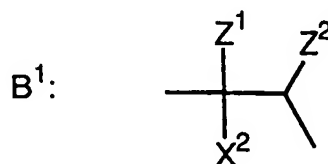
Aは、



(式中、 R^6 は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、またはハロゲンを表し、 R^7 は水素または低級アルキルを表し、 Y^1 は $CH=CH$ または N R^8 (式中、 R^8 は水素、低級アルキル、低級アルカノイル、またはアロイルを表す。)を表す。)を表す。]

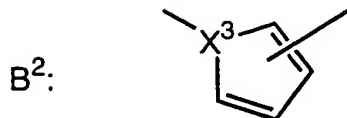
X^1 はO、S、または NR^9 (式中、 R^9 は水素、低級アルキル、低級アルカノイル、またはアロイルを表す。)を表す。

Bは次の式 B^1



[式中、 X^2 は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、または CHZ^3R^{10} (式中、 R^{10} は R^7 と同義であり、 Z^3 は水素を表すか Z^1 と一体となって結合を表す。)を表し、 Z^1 お

よび Z^2 は共に水素を表すか、 Z^1 と Z^2 とが一体となって結合を表す。) または次の式 B^2



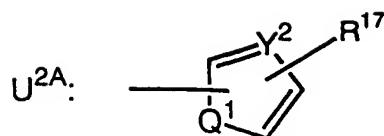
(式中、 X^3 はNまたは $CH=C$ を表す。)を表す。

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なって水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、ニトロ、または $NR^{11A}R^{12A}$ (式中、 R^{11A} および R^{12A} は同一または異なって R^7 と同義である。)を表す。

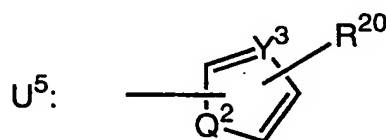
W^1 および W^2 は共に水素を表すか、 W^1 と W^2 とが一体となってOを表すか、 W^1 と W^2 がEと一体となってNを表す。

mは0～2の整数を表すが、Bが B^2 の時、mは1である。

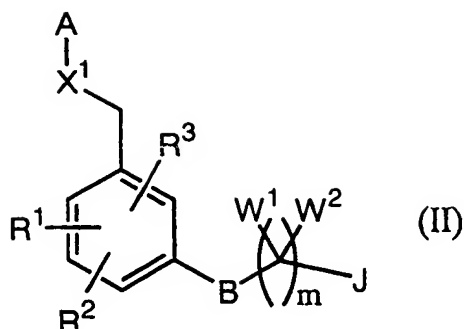
Eは W^1 と W^2 と一体となってNを表すか、水素、 OR^{21} (式中、 R^{21} は水素、低級アルキル、または低級アルカノイルを表す。)、または NR^4R^5 (式中、 R^4 は水素、低級アルキル、または低級アルカノイルを表す。 R^5 は水素または U^1U^2 (式中、 U^1 は $(CH_2)_{n1}$ (式中、 $n1$ は0～3の整数を表す。)、 $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 $n2$ は0～3の整数を表し、 R^{13} は R^7 と同義である。)、または COU^3 (式中、 U^3 は $(CH_2)_{n3}$ (式中、 $n3$ は0～3の整数を表す。)) または $CH=CH(CH_2)_{n4}$ (式中、 $n4$ は0～3の整数を表す。))を表す。)を表す。 U^2 は、 $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は同一もしくは異なって水素または低級アルキルを表すか、あるいは R^{14} および R^{15} が該窒素原子をはさんで、途中炭素以外の原子、例えばO、S、または NR^{16A} (式中、 R^{16A} は R^7 と同義である。))が含まれていてもよい3～8員環からなる含窒素複素環基を表す。) または次の式 U^{2A}



〔式中、 Y^2 はNまたはCHを、 Q^1 はO、S、CH=CH、または NR^{18} （式中、 R^{18} は R^7 と同義であるかまたは U^1 との結合を表す。）を表す。 R^{17} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、ハロゲン、ニトロ、 $NR^{11B}R^{12B}$ （式中、 R^{11B} および R^{12B} は R^7 と同義である。）、 $O(CH_2)_pNR^{11C}R^{12C}$ （式中、 R^{11C} 、 R^{12C} は R^7 と同義であり、 p は0～5の整数を表す。）、または U^4U^5 （式中、 U^4 は、 $NHCO(CH_2)_{q1}$ （式中、 $q1$ は0～5の整数を表す。）、 $CONR^{19}(CH_2)_{q2}$ （式中、 R^{19} は R^7 と同義であり、 $q2$ は0～5の整数を表す。）、または $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}$ （式中、 X^4 はOまたはSを表し、 $q3$ は0～5の整数を表す。）を表す。 U^5 は次の式



〔式中、 Y^3 および Q^2 はそれぞれ Y^{2A} および Q^1 と同義であり、 R^{20} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコシカルボニル、ハロゲン、ニトロ、または $NR^{11D}R^{12D}$ （式中、 R^{11D} および R^{12D} は R^7 と同義である。）を表す。〕を表す。〕を表す。〕を表す。〕を表す。〕を表す。さらに R^4 および R^5 は該窒素原子をはさんで途中炭素原子以外のS、O、または NR^{16B} （式中、 R^{16B} は R^{16A} と同義である。）が含まれていてもよい3～8員環からなる含窒素複素環基を表す。〕を表す。〕で表されるベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。化合物（I）のうち次式（II）



〔式中、A、B、X¹、R¹、R²、R³、W¹、W²、およびmは前記と同義である。また、Jは水素、NH₂、またはOR²¹（式中R²¹は前記と同義である。）を表すか、W¹とW²と一体となってNを表す。〕で表される化合物はそれ自身がブラジキニン拮抗活性を持ち有用であるとともに、化合物（I）を合成する際の間mediateとしても有用である。

以下、式（I）で表される化合物を化合物（I）という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩として好ましい具体例としては以下のものがあげられる。

（1）一般式（I）において、EがNR⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は前記と同義である。）である化合物またはその薬理的に許容される塩。

（2）一般式（I）において、Eが水素またはOR²¹（式中、R²¹は前記と同義である。）であるか、W¹とW²と一体となってNである化合物またはその薬理的に許容される塩。

（3）一般式（I）において、BがB²（B²は前記と同義である。）であり、X³がNであり、W¹とW²とEが一体となってNである化合物またはその薬理的に許容される塩。

（4）一般式（I）において、BがB²（B²は前記と同義である。）であり、X³がNであり、W¹とW²が一体となってOであり、Eが水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

（5）一般式（I）において、BがB²（B²は前記と同義である。）であり、W¹およびW²が水素であり、R²¹が水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(6) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 および R^5 が水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(7) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、 R^{21} が水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(8) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、 R^{21} が低級アルキルである化合物またはその薬理的に許容される塩。

さらに好ましくは次のような化合物または塩が例示される。

(9) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(10) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が COU^3 (式中、 U^3 は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(11) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(12) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、mが0であり、Eが NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(13) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、mが1であり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) であ

る化合物またはその薬理的に許容される塩。

(14) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 R^4 が低級アルカノイルであり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(15) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(16) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(17) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が COU^3 (式中、 U^3 は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(18) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が水素であり、mが1であり、Eが NH_2 である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(19) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 Z^1 および Z^2 が一体となって結合であり、 Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が水素であり、mが1であり、Eが NH_2 である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(20) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、mが0であり、Eが NH_2 である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(21) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、 R^{21} が水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(22) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 Z^1 および Z^2 が一体となって結合であり、 Z^3 が水素であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、 R^{21} が水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(23) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 Z^1 および Z^3 が一体となって結合であり、 Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、 R^{21} が水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(24) 一般式 (I) において、Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。) であり、 X^2 が $CH=C$ であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、Eが水素である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(25) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 R^{17} が NH_2 である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(26) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}U^5$ ($q1$ および U^5 は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(27) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 U^4 が $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}U^5$ (X^4 、 $q3$ 、および U^5 は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(28) 一般式 (I) において、Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1

および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Eが NR^4R^5 （式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。）であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ （ $n1$ は前記と同義である。）であり、 U^2 が U^{2A} （ U^{2A} は前記と同義である。）であり、 U^4 が $CONH(CH_2)_{q2}U^5$ （ $q2$ および U^5 は前記と同義である。）である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(29) 一般式(I)において、Bが B^1 （ B^1 は前記と同義である。）であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Eが NR^4R^5 （式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。）であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ （ $n1$ は前記と同義である。）であり、 U^2 が U^{2A} （ U^{2A} は前記と同義である。）であり、 $R^{1'}$ がカルボキシである化合物またはその薬理的に許容される塩。

(30) 一般式(I)において、Bが B^1 （ B^1 は前記と同義である。）であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 （式中、 R^5 は前記と同義である。）であり、 U^1 が COU^3 （式中、 U^3 は前記と同義である。）であり、 U^2 が U^{2A} （ U^{2A} は前記と同義である。）であり、 $R^{1'}$ が NH_2 である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(31) 一般式(I)において、Bが B^1 （ B^1 は前記と同義である。）であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 （式中、 R^5 は前記と同義である。）であり、 U^1 が COU^3 （式中、 U^3 は前記と同義である。）であり、 U^2 が U^{2A} （ U^{2A} は前記と同義である。）であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}U^5$ （式中、 $q1$ および U^5 は前記と同義である。）である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(32) 一般式(I)において、Bが B^1 （ B^1 は前記と同義である。）であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 （式中、 R^5 は前記と同義である。）であり、 U^1 が COU^3 （式中、 U^3 は前記と同義である。）であり、 U^2 が U^{2A} （ U^{2A} は前記と同義である。）であり、 U^4 が $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}U^5$ （ X^4 、 $q3$ 、および U^5 は前記と同義である。）である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(33) 一般式(I)において、Bが B^1 （ B^1 は前記と同義である。）であり、 W^1 および W^2 が水素であり、Eが NHR^5 （式中、 R^5 は前記と同義である。）であり、 U^2 が U^{2A} （ U^{2A} は前記と同義である。）であり、 U^1 が COU^3 （式中、 U^3 は前記と同義である。）であり、 $R^{1'}$ がカルボキシである化合物またはその薬理的に許容

される塩。

(34) 一般式 (I) において、B が B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、E が NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 R^{17} が NH_2 である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(35) 一般式 (I) において、B が B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、E が NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}U^5$ (式中、 $q1$ および U^5 は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(36) 一般式 (I) において、B が B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、E が NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 U^4 が $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}U^5$ (式中、 X^4 、 $q3$ 、および U^5 は前記と同義である。) である化合物またはその薬理的に許容される塩。

(37) 一般式 (I) において、B が B^1 (B^1 は前記と同義である。) であり、 W^1 および W^2 が水素であり、E が NHR^5 (式中、 R^5 は前記と同義である。) であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。) であり、 U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。) であり、 R^{17} がカルボキシである化合物またはその薬理的に許容される塩。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、および低級アルコシカルボニルのアルキル部分としては、炭素数 1～6 個のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、なかでも好ましいのは、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、tert-ブチルなどの $C_1 \sim C_4$ アルキルである。低級アルカノイルとしては炭素数 1～7 個の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、

アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル等が挙げられる。ハロゲンとしては、弗素、塩素、臭素、および沃素の各原子が挙げられる。アリールおよびアロイルのアリール部分としては、具体的にはフェニル、ナフチル等が挙げられ、芳香族複素環としてはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、プリニル等が挙げられる。脂環式複素環としては、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラニル、テトラヒドロフラニル等が挙げられる。アリール、芳香族複素環、および脂環式複素環の置換基としては、低級アルキル、ニトロ、アミノ、アロイルで置換したアミノ、アリール、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アロイル等が挙げられる。ここで低級アルキル、アリール、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アロイルは前記と同義である。窒素原子をはさんで途中炭素以外のS、O、または NR^{16A} もしくは NR^{16B} が含まれていてもよい3～8員環からなる含窒素複素環としては、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

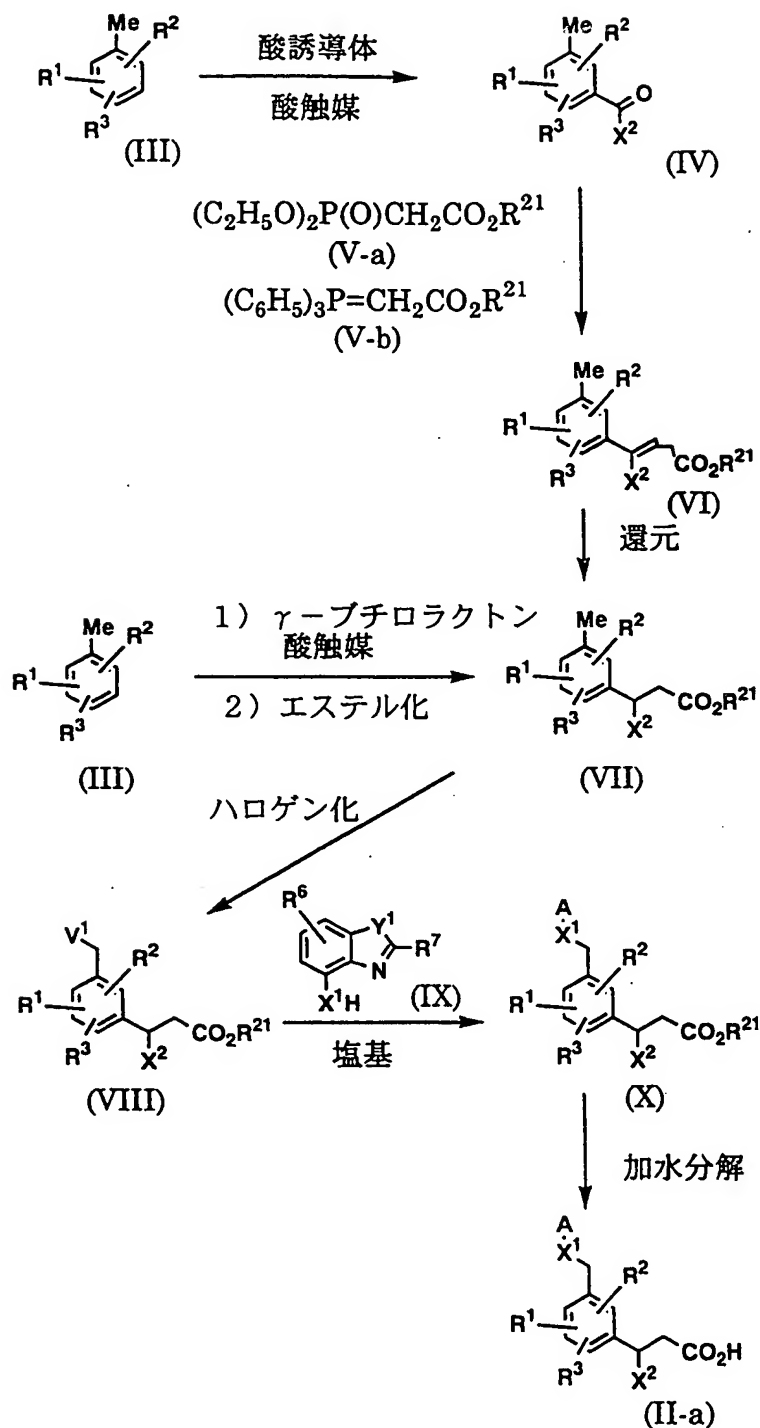
化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カリウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン付加塩、ピペリジン付加塩等の有機アミン付加塩等が挙げられる。

次に、化合物(II)の製造法について説明する。

製造法1-1

化合物(II)において、Bが B^1 であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 W^1 と W^2 が一体となってOであり、mが1であり、Jがヒドロキシである化合物(II-1)

a) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{21} 、 X^1 、 X^2 、および Y^1 はそれぞれ前

記と同義で、 V^1 はハロゲンを表し、Meはメチルを表す。)

カルボン酸 (X^2COOH) や、酸無水物、酸ハロゲン化物等のカルボン酸誘導体と1当量～溶媒量のトルエン誘導体 (III) とを、無溶媒、またはニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロメタン等の不活性溶媒中混合し、1～10当量、好ましくは3～4当量の塩化アルミニウム等の酸触媒存在下0～200℃ (溶媒を用いる場合は用いる溶媒の沸点)、好ましくは90～120℃ (溶媒を用いる場合は用いる溶媒の沸点) で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物 (IV) を得る。

次に、1～3当量の化合物 (V-a) を1～3当量のn-ブチルリチウムや水素化ナトリウム等の塩基存在下、もしくは1～3当量の化合物 (V-b) をテトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で化合物 (IV) と、1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物 (VI) を得る。

化合物 (VI) をメタノール、エタノール等の不活性溶媒中、0.1～1当量、好ましくは0.1～0.5当量の塩化ニッケル存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用い、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物 (VII) を得る。

あるいはγ-ブチロラクトンと1当量～溶媒量のトルエン誘導体 (III) とを、無溶媒、またはニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロメタン等の不活性溶媒中混合し、1～10当量、好ましくは3～4当量の塩化アルミニウム等の酸触媒存在下、0～200℃ (溶媒を用いる場合は用いる溶媒の沸点)、好ましくは90～120℃ (溶媒を用いる場合は用いる溶媒の沸点) で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させ、カルボン酸を得る (ここでさらに、ベンゼン環をニトロ化することもできる。即ち、硫酸等の酸性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～3当量の発煙硝酸を用いて、0℃～室温、好ましくは0℃で反応させることにより、ベンゼン環のニトロ体を得ることができる。)。得られたカルボン酸をメタノール、エタノール等の溶媒中、塩化チオニル等を用いて、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃～用いる溶媒の沸点で、1～5時間、好ましくは1～2時間反応させることにより、化合物 (VII) を得る。

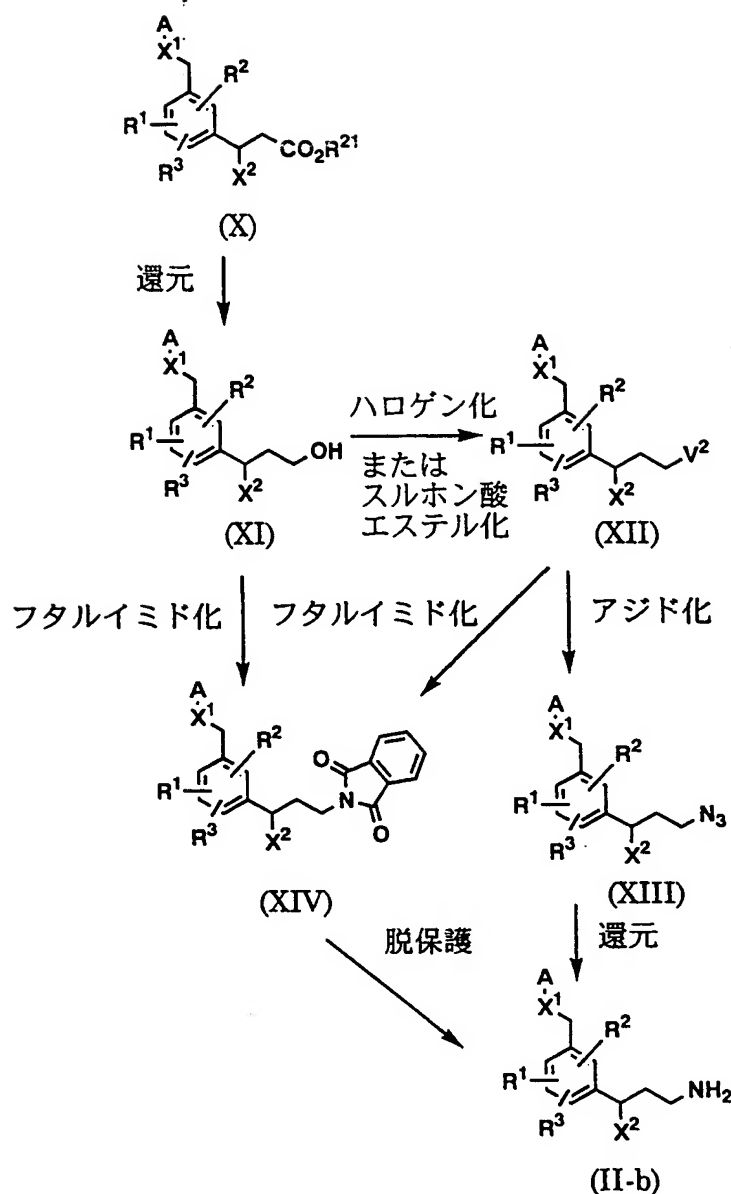
化合物(VII)を、四塩化炭素、ジクロロエタン等の不活性溶媒中、N-プロモスクシンイミド等のハロゲン化剤を用いて0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃～用いる溶媒の沸点で、1～72時間、好ましくは3～12時間反応させることにより、化合物(VIII)を得る。

化合物(VIII)と1～5当量、好ましくは1～2当量の化合物(IX)とを、1～5当量、好ましくは1～2当量の水素化ナトリウム等の塩基存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル等の不活性溶媒中、-0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより化合物(X)を得る。

化合物(X)を、メタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中、1～4規定の水酸化ナトリウム等の塩基水溶液を用いて、0～100℃もしくは用いる溶媒の沸点で、1～12時間、好ましくは2～3時間、処理することにより化合物(II-a)を得る。

製造法1-2

化合物(II)において、Bが B^1 であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が水素であり、mが1であり、Jが NH_2 である化合物(II-b)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{21} 、 X^1 、および X^2 はそれぞれ前記と同義で、 V^2 は、ハロゲン、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等の脱離基を表す。)

化合物(X)を、テトラヒドロフラン、エーテル等の不活性溶媒中、 -78°C ～用いる溶媒の沸点、好ましくは 0°C ～室温で、1～10当量、好ましくは1～2当量の水素化リチウムアルミニウム等の適当な還元剤で、1～12時間、好ましくは2～3時間還元することにより、化合物(XI)を得る。

化合物(XI)を、エーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、

ピリジン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を1～10当量、好ましくは1～5当量用い、1～5当量、好ましくは1～3当量の、塩化p-トルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、それらの酸無水物等の脱離基となりうる官能基を有する酸誘導体と0℃～用いる溶媒の沸点で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物(XII)を得る。

あるいは化合物(XI)を、エーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、ピリジン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量の塩化チオニルや三臭化リン等のハロゲン化剤を用い、0℃～用いる溶媒の沸点で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物(XII)を得る。
あるいは1～5当量のトリフェニルホスフィン存在下、四塩化炭素中、1当量～必要ならば大過剰の四臭化炭素を用い、0～80℃で反応させることによって化合物(XII)を得る。

化合物(XII)を、N,N-ジメチルホルムアミド、エーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のアジ化ナトリウム等のアジド化剤を用い、0～100℃または用いる溶媒の沸点で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物(XIII)を得る。化合物(XIII)を、水素雰囲気下、0.05～0.2当量、好ましくは0.05～0.1当量のパラジウム炭素等の接触還元触媒を存在させ、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより化合物(II-b)を得る。

または化合物(XIII)をエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のトリフェニルホスフィンと1～5当量、好ましくは1～2当量の水を用い、0℃～用いる溶媒の沸点で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより化合物(II-b)を得る。

次に化合物(II-b)を化合物(XI)あるいは化合物(XII)から得る別法を述べる。

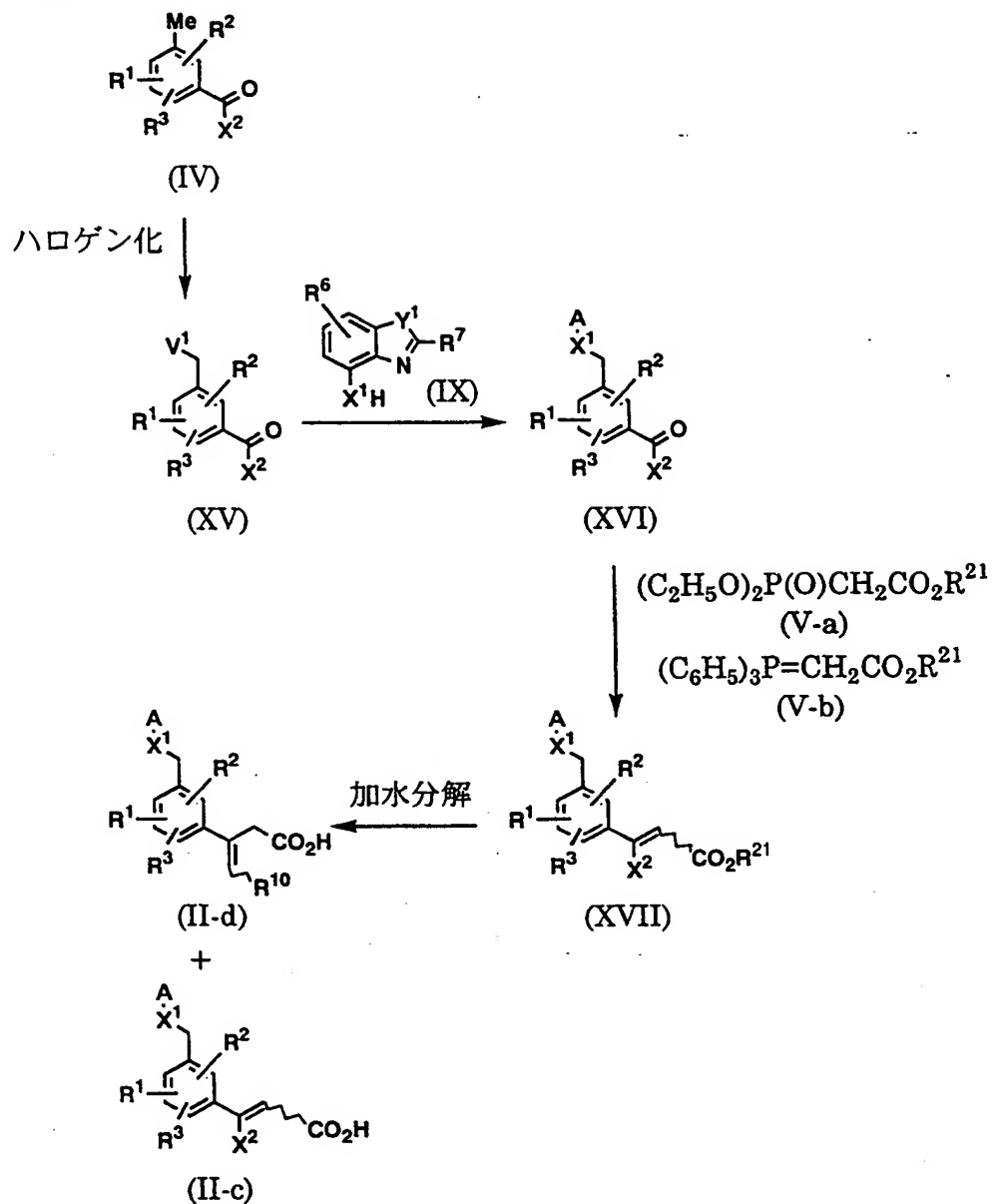
化合物(XI)を、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のトリフェニルホスフィンと1～5当量、好ましくは1～2当量の

フタルイミドと0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で0.5～24時間反応させることにより、化合物(XIV)を得る。

あるいは化合物(XII)を、N,N-ジメチルホルムアミド、エーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点で、1～5当量、好ましくは1～2当量のフタルイミドのナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩と反応させることにより、化合物(XIV)を得る。化合物(XIV)を、メタノール、エタノール等のアルコール類等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のヒドラジーン水和物と、0℃～用いる溶媒の沸点で、1～12時間反応させることにより化合物(II-b)を得る。

製造法1-3

化合物(II)において、BがB¹であり、Z¹およびZ²が一体となって結合であり、W¹およびW²が一体となってOであり、mが1であり、Jがヒドロキシである化合物(II-c)および、Z¹およびZ³が一体となって結合であり、Z²が水素であり、W¹およびW²が一体となってOであり、mが1であり、Jがヒドロキシである化合物(II-d)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、および V^1 はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (XV) は、化合物 (IV) を用いて、製造法 1-1 に記載した化合物 (VII) から化合物 (VIII) を得る方法に準じて得る。

化合物 (XVI) は、化合物 (XV) を用いて、製造法 1-1 に記載した化合物 (VIII) から化合物 (X) を得る方法に準じて得る。

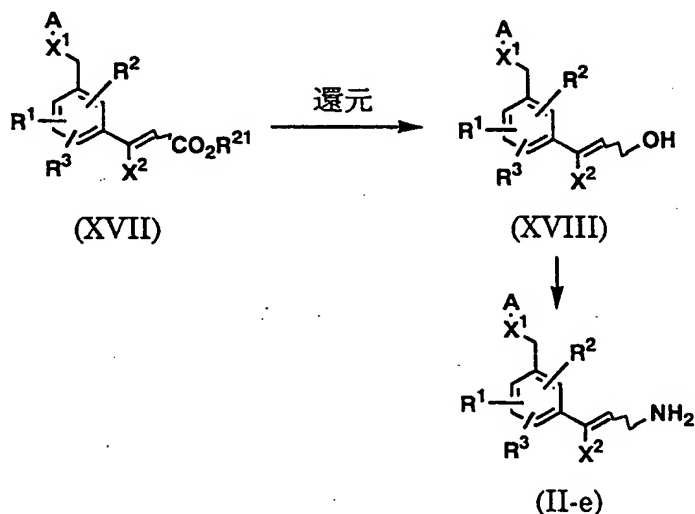
化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) を用いて、製造法 1-1 に記載した化

化合物 (I V) から化合物 (V I) を得る方法に準じて得る。この際に得られる二重結合における立体異性体は、所望によりシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製方法で分離することが可能である。

化合物 (I I - c) および化合物 (I I - d) は、化合物 (X V I I) を用いて、製造法 1 - 1 に記載した化合物 (X) から化合物 (I I - a) を得る方法に準じて得る。

製造法 1 - 4

化合物 (I I) において、B が B¹ であり、Z¹ および Z² が一体となって結合であり、W¹ および W² が水素であり、m が 1 であり、J が NH₂ である化合物 (I I - e) は、次の反応工程に従い製造することができる。



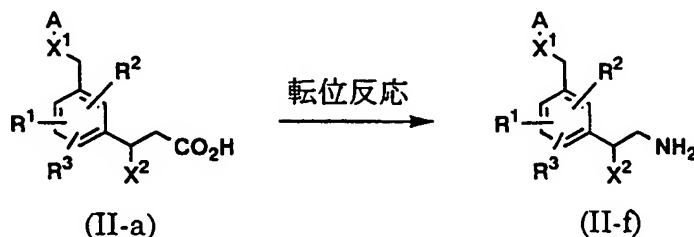
(式中、A、R¹、R²、R³、R²¹、X¹、および X² はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (X V I I) を 1 ~ 5 当量、好ましくは 1 ~ 3 当量の水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤で、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン等の不活性溶媒中、-78 ~ 80℃ 好ましくは -20℃ ~ 室温で 1 ~ 5 時間、好ましくは 1 ~ 2 時間反応させることにより、化合物 (X V I I I) を得る。

化合物 (I I - e) は、製造法 1 - 2 に記載した化合物 (X I) から化合物 (I I - b) を得る方法に準じて得る。

製造法 1-5

化合物 (I I) において、B が B¹ であり、Z¹ および Z² が水素であり、m が 0 であり、J が NH₂ である化合物 (I I - f) は、次の反応工程に従い製造することができる。

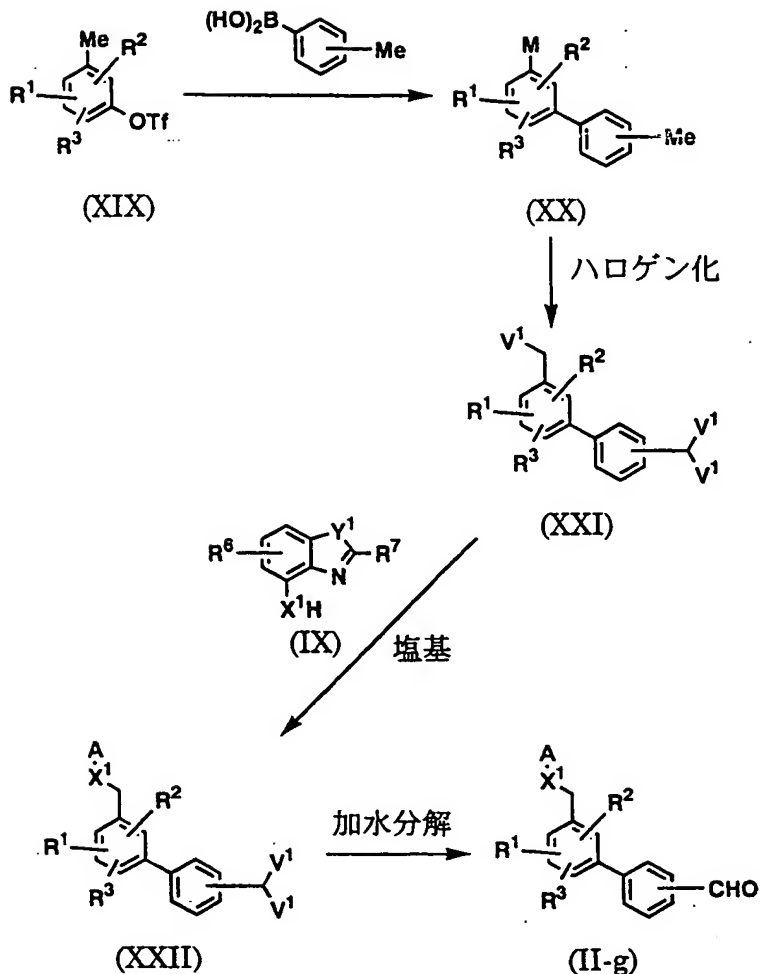


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、および R³ はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I I - a) を、アセトン等の不活性溶媒中、1～5 当量、好ましくは 1～2 当量のトリエチルアミン等の塩基の存在下、0℃～室温、好ましくは 0～5℃ で 1～2 当量のクロロギ酸エチルを加え、0.5～12 時間、好ましくは 0.5～2 時間反応させ、さらに、1～5 当量、好ましくは 1～2 当量のアジ化ナトリウム等のアジ化剤、またはその水溶液を、0℃～室温、好ましくは 0～5℃ で反応させることにより、化合物 (I I - a) のアジド化物を得る。アジド化物をトルエン等の不活性溶媒中、用いる溶媒の沸点で 1～48 時間処理し、さらに、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の水溶液で処理することにより化合物 (I I - f) を得る。または 1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中、1～5 当量、好ましくは 1～2 当量のトリエチルアミン等の塩基存在下、1～5 当量、好ましくは 1～2 当量のアジ化ジフェニルホスホリルを加え、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～用いる溶媒の沸点で 0.5～12 時間、好ましくは 0.5～2 時間反応させ、さらに水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の水溶液で処理することにより化合物 (I I - f) を得る。

製造法 1-6

化合物 (I I) において、B が B² であり、X³ が CH=C であり、W¹ および W² が一体となって O であり、J が水素である化合物 (I I - g) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 A 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 Y^1 、 V^1 、および Me はそれぞれ前記と同義であり、 Tf はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。)

トルエン誘導体 (XIX) と 1～3 当量、好ましくは 1～1.5 当量のトリルほう酸とをトルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で混合し、0.01～2 当量、好ましくは 0.01～0.5 当量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム触媒および炭酸カリウム等の塩基存在下、0～80℃、好ましくは 0～50℃で 1～12 時間、好ましくは 2～3 時間反応させることにより、化合物 (XX) を得る。

次に、化合物 (XX) を四塩化炭素、ジクロロエタン等の不活性溶媒中、1～8 当量、好ましくは 3～5 当量の N-ブロモスクシンイミド等のハロゲン化剤を用いて 0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは 50℃～用いる溶媒の沸点で、1～72 時

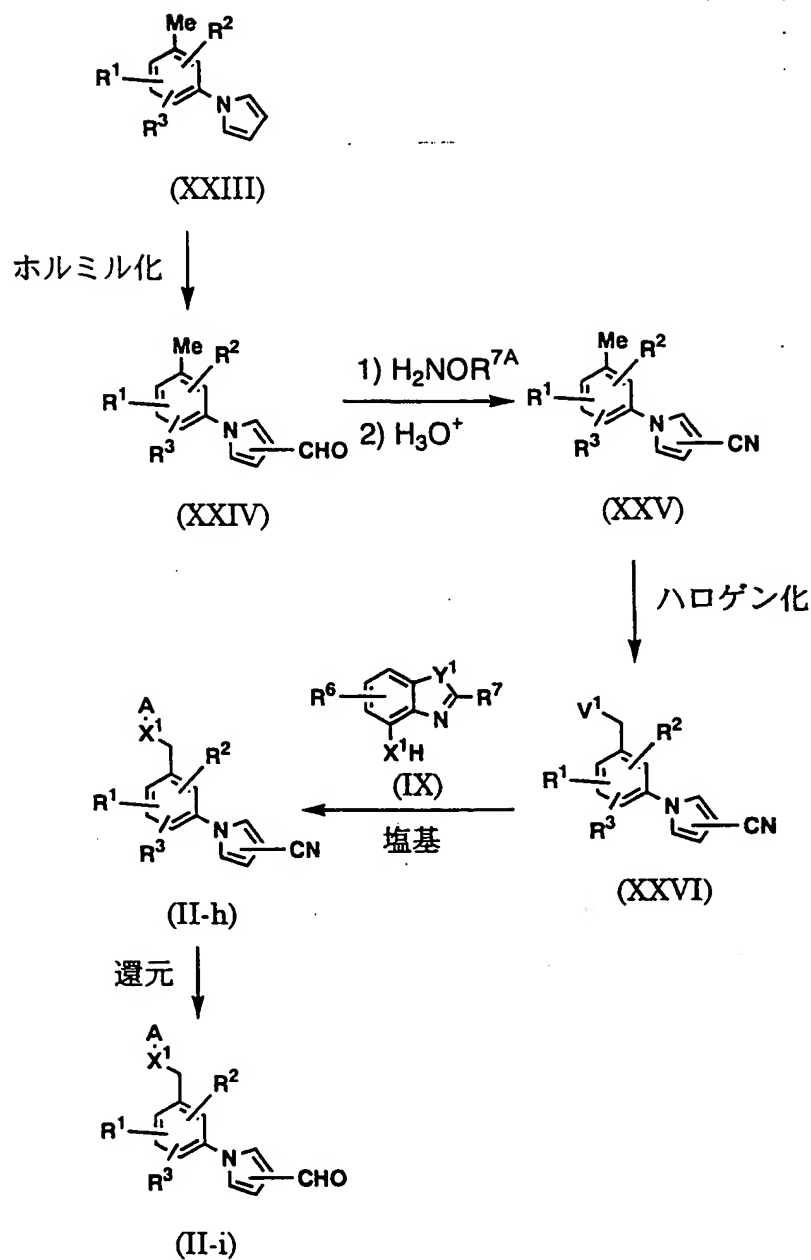
間、好ましくは3～12時間ハロゲン化することにより、化合物(XXI)を得る。

化合物(XXI)と1～3当量、好ましくは1～2当量の化合物(IX)とを、1～3当量、好ましくは1～2当量の水素化ナトリウム等の塩基存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランやエーテル等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させ、化合物(XXII)を得る。

化合物(XXII)を、モルホリン等の不活性溶媒中、1～5当量好ましくは1～1.5当量の水存在下、0～100℃もしくは用いる溶媒の沸点で、1～12時間、好ましくは2～3時間、加水分解を行い、化合物(II-g)を得る。

製造法1-7

化合物(II)において、Bが B^2 であり、 X^3 がNであり、 W^1 、 W^2 、およびJが一体となってNである化合物(II-h)および、Bが B^2 であり、 X^3 がNであり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、Jが水素である化合物(II-i)は次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 Y^1 、 V^1 、およびMeはそれぞれ前記と同義であり、 $\text{R}^{7\text{A}}$ は R^7 と同義である。)

公知の方法、欧州特許出願公開 EP34945 号に記載の方法で得られるピロール誘導体(XXIII)をジクロロメタン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量の四塩化チタン等の酸触媒の存在下、1～5当量、好ましくは1～2当量のジクロロメチルメチルエーテルを -15°C ～室温、好ましくは $-15\sim 0^\circ\text{C}$ で1

～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより、化合物(XXIV)を得る。

化合物(XXIV)をギ酸等の酸溶媒中1～5当量、好ましくは1～1.5当量のヒドロキシアミン、またはヒドロキシアミン誘導体、および1～5当量、好ましくは1～1.5当量のギ酸ナトリウム等の塩を室温～用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃～用いる溶媒の沸点で、1～12時間、好ましくは2～3時間反応させることにより化合物(XXV)を得る。

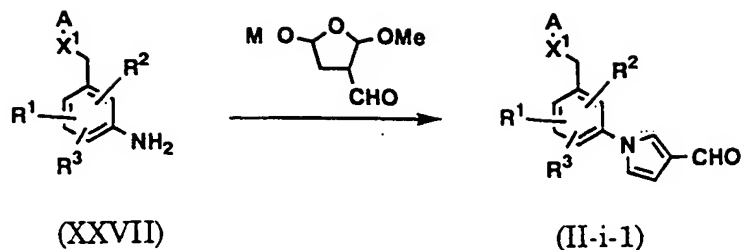
次に、四塩化炭素、ジクロロエタン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のN-ブロモスクシンイミド等のハロゲン化剤を用いて0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃～用いる溶媒の沸点で、1～72時間、好ましくは3～12時間ハロゲン化させることにより、化合物(XXVI)を得る。

化合物(XXVI)と1～3当量、好ましくは1～2当量の化合物(IX)とを、1～3当量、好ましくは1～2当量の水素化ナトリウム等の塩基存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で1～12時間、好ましくは2～3時間反応させ、化合物(II-h)を得る。

化合物(II-h)を、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～15当量、好ましくは1～5当量の水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と-78℃～室温、好ましくは0℃～室温で、1～12時間、好ましくは2～3時間反応させ、化合物(II-i)を得る。

製造法1-8

化合物(II)において、Bが B^2 であり、 X^3 がNであり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、Jが水素である化合物(II-i)のうちのホルミル基の位置の限られた化合物(II-i-1)は、次の反応工程に従うことによっても製造することができる。

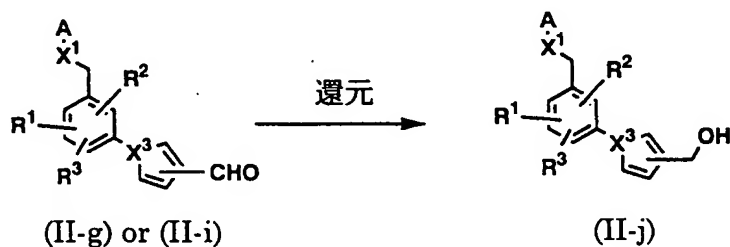


(式中、A、X¹、R¹、R²、R³、およびMeはそれぞれ前記と同義である。)

公知の方法、欧州特許出願公開 EP622361 号に記載の方法で得られる化合物 (X X V I I) を酢酸等の酸溶媒中で、1～5当量、好ましくは1～2当量の2,5-ジメトキシ-3-テトラヒドロフランカルボアルデヒドと室温～用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～50℃で反応させることにより、化合物 (I I - i - 1) を得る。

製造法1-9

化合物 (I I) において、BがB²であり、W¹およびW²が水素であり、Jがヒドロキシである化合物 (I I - j) は、次の反応工程に従い製造することができる。

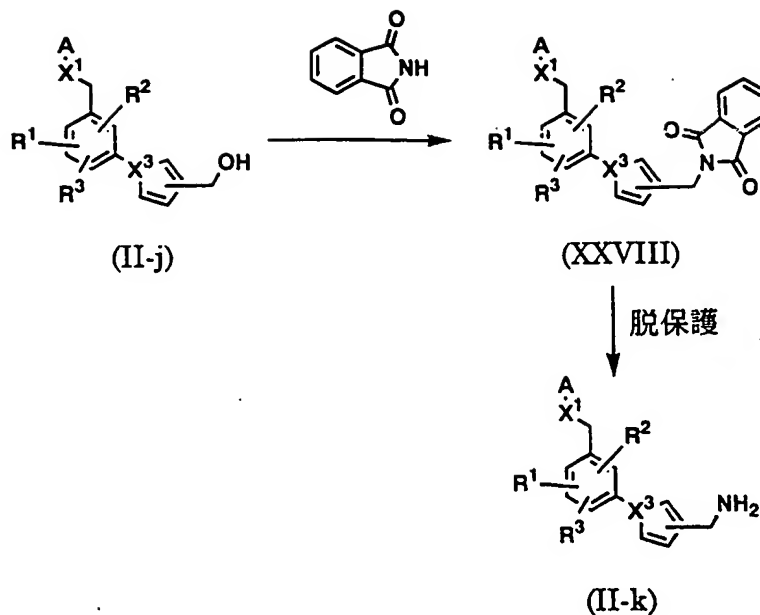


(式中、A、X¹、X³、R¹、R²、およびR³はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I I - g) または化合物 (I I - i) を、メタノール等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で、1～5当量、好ましくは1～2当量の水素化ホウ素ナトリウム等の適当な還元剤で、1～12時間、好ましくは2～3時間還元することにより、化合物 (I I - j) を得る。

製造法1-10

化合物 (I I) において、BがB²であり、W¹およびW²が水素であり、Jがアミンである化合物 (I I - k) は、次の反応工程に従い製造することができる。



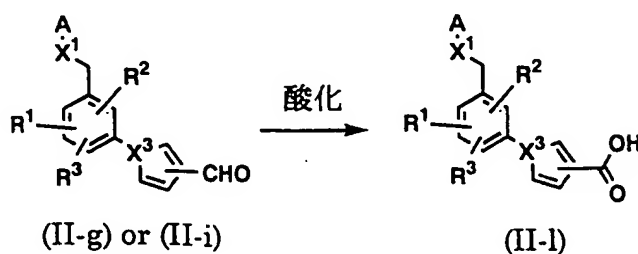
(式中、A、 X^1 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (II-j) を、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のトリフェニルホスフィンと、1～5当量、好ましくは1～2当量のフタルイミドと0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で0.5～24時間反応させることにより化合物 (XXVIII) を得る。

化合物 (XXVIII) を、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のヒドラジーン水和物と、0℃～用いる溶媒の沸点で、1～12時間反応させることにより化合物 (II-k) を得る。

製造法 1-11

化合物 (II) においてBが B^2 であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、Jがヒドロキシである化合物 (II-1) は、次の反応工程に従い製造することができる。

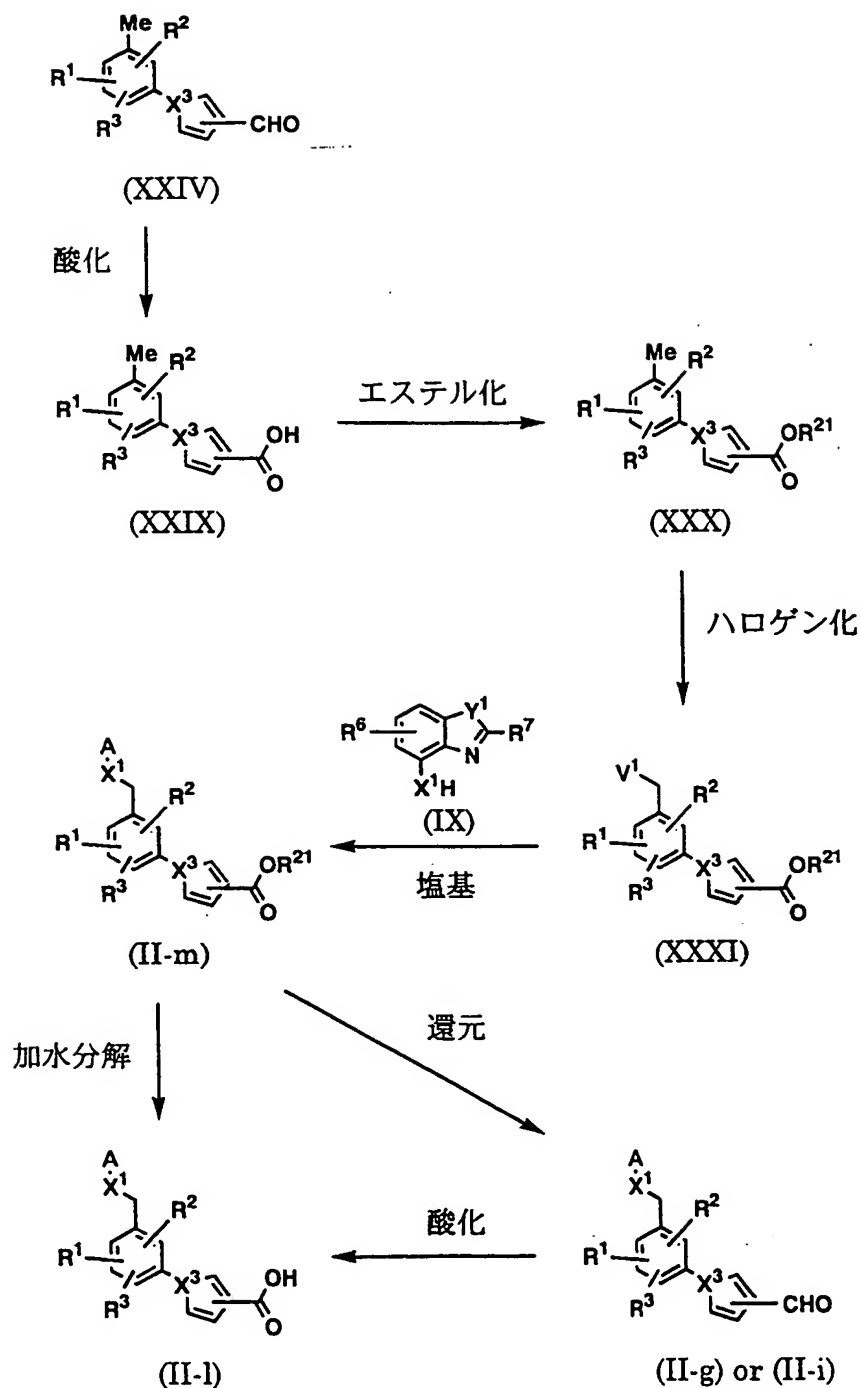


(式中、A、 X^1 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I I - g) または化合物 (I I - i) を、アセトン等の不活性溶媒中、ジョーンズ (Jones) 試薬等の酸化剤と 0°C ~ 室温で 0.5 ~ 24 時間反応させることにより化合物 (I I - l) を得る。

製造法 1 - 12

化合物 (I I) において B が B^2 であり、 W^1 および W^2 が一体となって O であり、 R^{21} が低級アルキルである化合物 (I I - m) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、X¹、X³、Y¹、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R²¹、V¹、およびMeはそれぞれ前記と同義である。)

化合物(XXX)は製造法1-11の方法に準じて得ることができる。

化合物(XXX)は、製造法1-1に記載した化合物(III)から化合物(V

I I) を製造する方法におけるエステル化の方法に準じて得ることができる。あるいは化合物 (X X I X) をテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、1~10当量、望ましくは1~3当量の沃化メチル等のアルキル化剤と0℃~用いた溶媒の沸点、望ましくは0℃~室温で1~72時間、望ましくは1~10時間反応させることにより、化合物 (X X X) を得る。

化合物 (X X X I) は製造法 1-1 に記載した化合物 (V I I) から化合物 (V I I I) を製造する方法に準じて得る。

化合物 (I I -m) は製造法 1-1 に記載した化合物 (V I I I) から化合物 (X) を製造する方法に準じて得る。

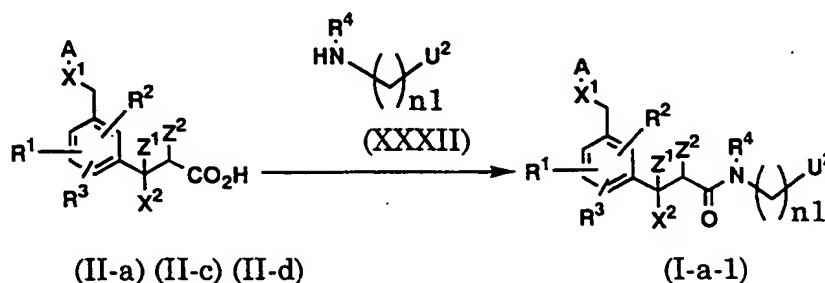
また、化合物 (I I -g) または化合物 (I I -i) は化合物 (I I -m) を、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1~15当量、望ましくは1~5当量の水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と-78℃~室温、望ましくは0℃~室温で、1~12時間、望ましくは2~3時間、反応させることにより得る。

さらに化合物 (I I -l) は製造法 1-1 に記載した化合物 (X) から化合物 (I I -a) を製造する方法に準じて得る。また、化合物 (I I -g) または化合物 (I I -i) を2-メチル-2-プロパノールと水の混合溶媒中、1~10当量、好ましくは1~5当量の亜塩素酸ナトリウムと1~10当量、好ましくは1~5当量のりん酸二ナトリウムおよび1~10当量、好ましくは1~5当量の2-メチル-2-ブテンと反応させることにより化合物 (I I -l) を得る。

次に、化合物 (I) の製造法について説明する。

製造法 2-1

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が一体となって O であり、m が 1 であり、U¹ が (CH₂)_{n1} である化合物 (I-a) は、次の反応工程に従い製造することができる。



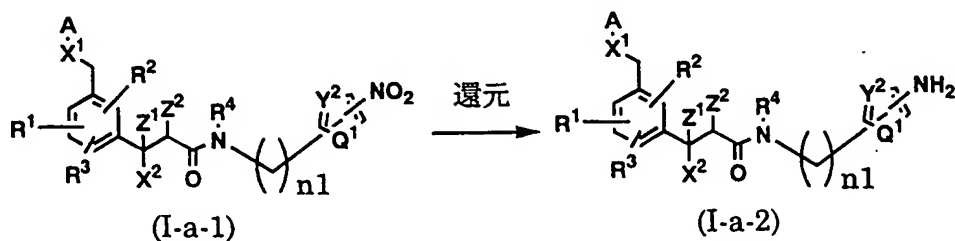
(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、n1、およびU²はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等を、化合物 (XXXI) と縮合させ化合物 (I-a) を得る。N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点で、好ましくは、0～80℃で、1～5当量、好ましくは1～2当量の1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の適当な縮合剤を用いて、1当量の化合物 (XXXI) と1～12時間反応させ、化合物 (I-a) を得る。

あるいは化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等に対し、塩化チオニル等のハロゲン化剤を1当量～溶媒量、好ましくは1～3当量を用い、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、0℃～反応に用いる溶媒の沸点、またはハロゲン化剤の沸点で0.5～6時間、好ましくは1～3時間反応させて得られる化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等の酸ハロゲン化物と1当量の化合物 (XXXI) とを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下に1～10当量、好ましくは1～3当量用い、0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で、0.5～24時間、好ましくは1～4時間反応させることによって化合物 (I-a) を得る。

製造法 2-2

化合物 (I-a) において、BがB¹であり、W¹およびW²が一体となってOであり、mが1であり、U¹が(CH₂)_{n1}であり、U²がU^{2A}であり、R¹⁷がNH₂である化合物 (I-a-2) は、次の反応工程に従い製造することができる。

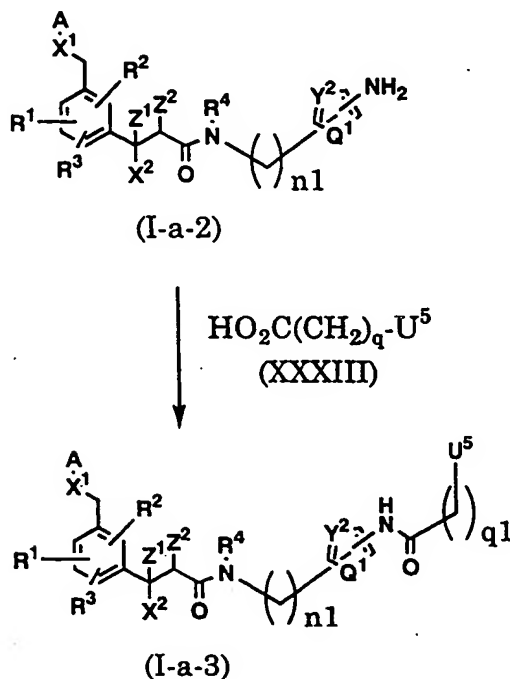


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Y²、Q¹、およびn1はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-a) においてU²がU^{2A}であり、R¹⁷がニトロ基である化合物 (I-a-1) を、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、3~10当量、好ましくは3~5当量の二塩化スズ、三塩化チタン等の還元剤および還元剤と等モルの濃塩酸存在化、0℃~用いる溶媒の沸点で、0.5~24時間、好ましくは1~5時間反応させることにより、あるいは化合物 (I-a-1) を、水素雰囲気下、0.05~0.2当量、好ましくは0.05~0.1当量のパラジウム炭素等の接触還元触媒を存在させ、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン等の不活性溶媒中、0℃~用いる溶媒の沸点で反応させることにより、あるいは化合物 (I-a-1) を、メタノール、エタノール等の不活性溶媒と水の混合溶媒中、3~10当量、好ましくは3~5当量のヒドロサルファイトナトリウム等の還元剤を用い、0℃~用いる溶媒の沸点で、0.5~24時間、好ましくは1~5時間反応させることにより化合物 (I-a-2) を得る。

製造法 2-3

化合物 (I) において、BがB¹であり、W¹およびW²が一体となってOであり、mが1であり、U¹が(CH₂)_{n1}であり、U²がU^{2A}であり、U⁴がNHCO(CH₂)_{q1}U⁵である化合物 (I-a-3) は、次の反応工程に従い製造することができる。

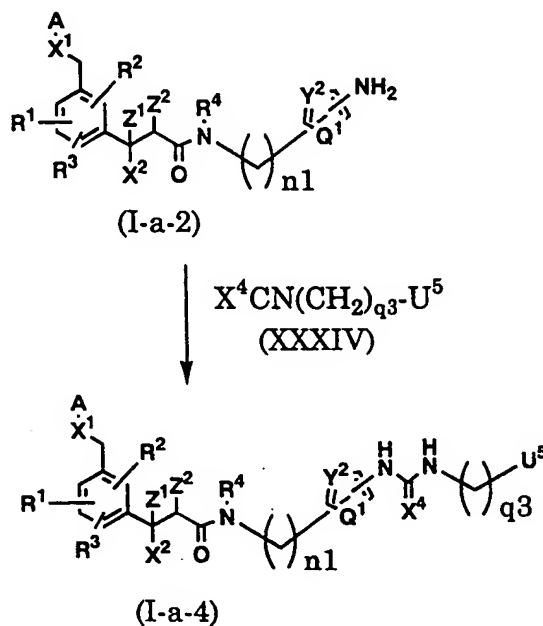


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、n1、q1、Y²、Q¹、およびU⁵はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-a-2) と化合物 (XXXIII) を用いて、製造法 2-1 に記載した化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等から化合物 (I-a) を得る方法に準じて得る。

製造法 2-4

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が一体となって O であり、m が 1 であり、U¹ が (CH₂)_{n1} であり、U² が U^{2A} であり、U⁴ が NH (C=X⁴) NH (CH₂)_{q3} U⁵ である化合物 (I-a-4) は、次の反応工程に従い製造することができる。

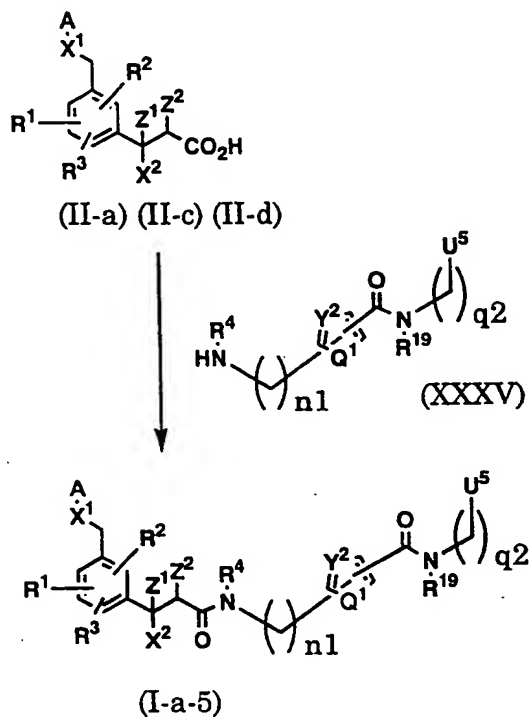


(式中、A、X¹、X²、X⁴、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、n1、q3、Y²、Q¹、およびU⁵はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-a-2) を、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エーテル等の不活性溶媒中、1~5当量、好ましくは1~2当量の化合物 (XXXIV) と0℃~用いる溶媒の沸点、好ましくは室温で、0.5~24時間、好ましくは1~3時間反応させることにより化合物 (I-a-4) を得ることができる。

製造法 2-5

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が一体となって O であり、m が 1 であり、U¹ が (CH₂)_{n1} であり、U² が U^{2A} であり、U⁴ が CONR¹⁹ (CH₂)_{q2} U⁵ である化合物 (I-a-5) は、次の反応工程に従い製造することができる。

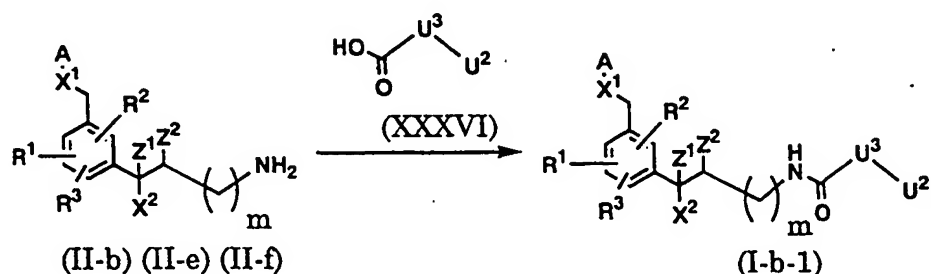


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁹、Z¹、Z²、n1、q2、Y²、Q¹、およびU⁵はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (II-a)、(II-c)、または化合物 (II-d) 等と、公知の方法、欧州特許出願公開 EP596406 号、EP622361 号等の方法により得られる化合物 (XXXV) を用いて、製造法 2-1 に記載した化合物 (II-a)、(II-c)、または化合物 (II-d) 等から化合物 (I-a-1) を製造する方法に準じて得る。

製造法 2-6

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が COU³ である化合物 (I-b) は、次の反応工程に従い製造することができる。

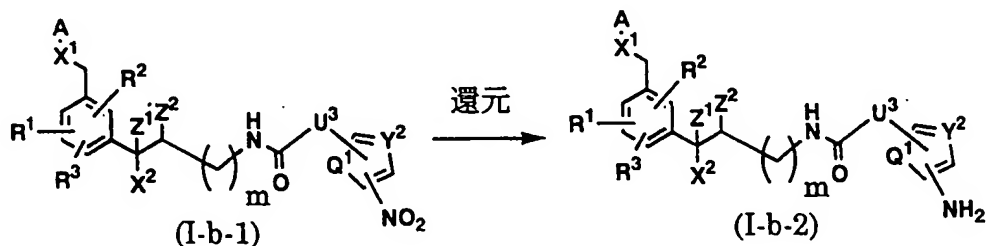


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、Z¹、Z²、m、U²、および U³ はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (II-b)、(II-e)、または (II-f) 等と化合物 (XXXVI) を用いて、製造法 2-1 に記載した化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等から化合物 (I-a) を製造する方法に準じて得る。但し、製造法 2-1 では化合物 (II) がカルボン酸であったが、製造法 2-6 では化合物 (II) がアミンである。

製造法 2-7

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が COU³ であり、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ が NH₂ である化合物 (I-b-2) は、次の反応工程に従い製造することができる。



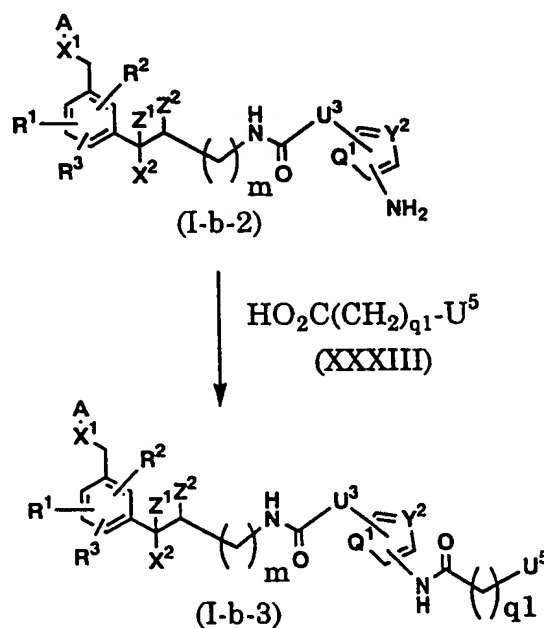
(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、Z¹、Z²、Y²、Q¹、および m はそれぞれ

れ、前記と同義である。)

化合物 (I-b) において、 U^2 が U^{2A} であり、 R^{17} がニトロである化合物 (I-b-1) を用いて、製造法 2-2 に記載した化合物 (I-a-1) から化合物 (I-a-2) を製造する方法に準じて化合物 (I-b-2) を得る。

製造法 2-8

化合物 (I) において、B が B^1 であり、 W^1 および W^2 がともに水素であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が COU^3 であり、 U^2 が U^{2A} であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}$ U^5 である化合物 (I-b-3) は、次の反応工程に従い製造することができる。

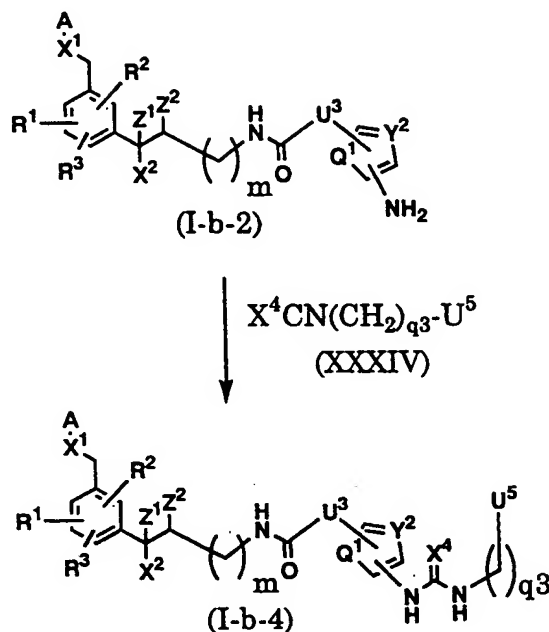


(式中、A、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、m、 $q1$ 、 Y^2 、 Q^1 、 U^3 、および U^5 はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-b-2) と化合物 (XXXIII) を用いて、製造法 2-1 に記載した化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等から化合物 (I-a) を製造する方法に準じて得ることができる。

製造法 2-9

化合物 (I) において、BがB¹であり、W¹およびW²が水素であり、R⁴が水素であり、U¹がCOU³であり、U²がU^{2A}であり、U⁴がNH(C=X⁴)NH(C(H₂)_{q3}U⁵)である化合物 (I-b-4) は、次の反応工程に従い製造することができる。

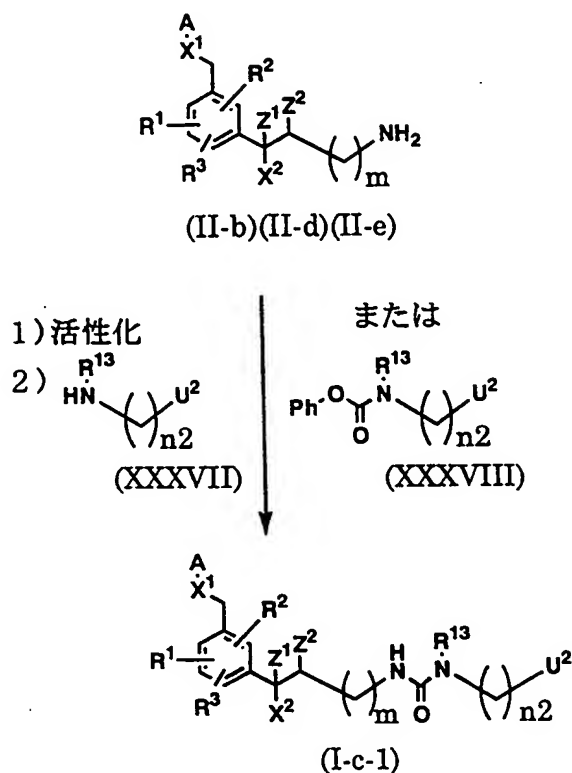


(式中、A、X¹、X²、X⁴、R¹、R²、R³、Z¹、Z²、m、q₃、Y²、Q¹、およびU⁵はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-b-2) と化合物 (XXXIV) を用いて、製造法 2-5 に記載した化合物 (I-a-2) から化合物 (I-a-4) を製造する方法に準じて得る。

製造法 2-10

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が CONR¹³ (CH₂)_{n2} U² である化合物 (I-c) は次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R¹³、Z¹、Z²、m、n₂、およびU²はそれぞれ前記と同義であり、Phはフェニルを表す。)

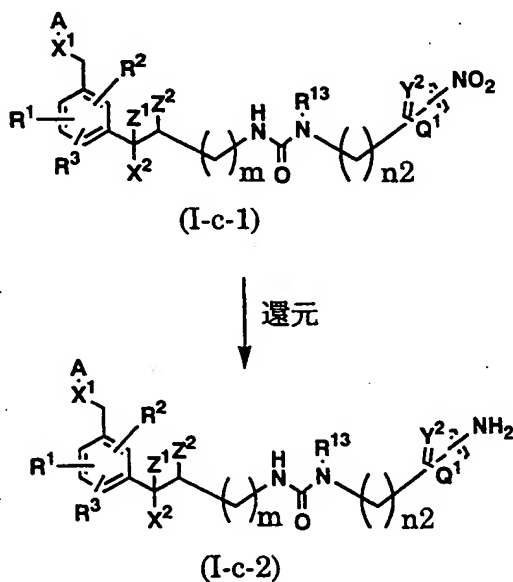
化合物 (II-b)、(II-e)、または (II-f) をジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量のカルボニルジイミダゾールやクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル等の活性化試薬と0℃～反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で、0.5～24時間、好ましくは1～4時間反応させ、得られる活性化体をジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量の化合物 (XXXVI) と0℃～反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは、0℃～室温で、0.5～24時

間、好ましくは1～4時間反応させることにより得られる。

あるいは化合物 (I I - b)、(I I - e)、または (I I - f) と1～5当量、好ましくは1～2当量のアミン誘導体 (X X X V I I I) とを、ジオキサン等の不活性溶媒中、室温～用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～50℃で、1～72時間、好ましくは1～5時間反応させることにより化合物 (I - c) を得る。

製造法 2-1 1

化合物 (I) において、BがB¹であり、W¹およびW²が水素であり、R⁴が水素であり、U¹がCONR¹³(CH₂)_{n2}であり、U²がU^{2A}であり、R¹⁷がNH₂である化合物 (I - c - 2) は、次の反応工程に従い製造することができる。

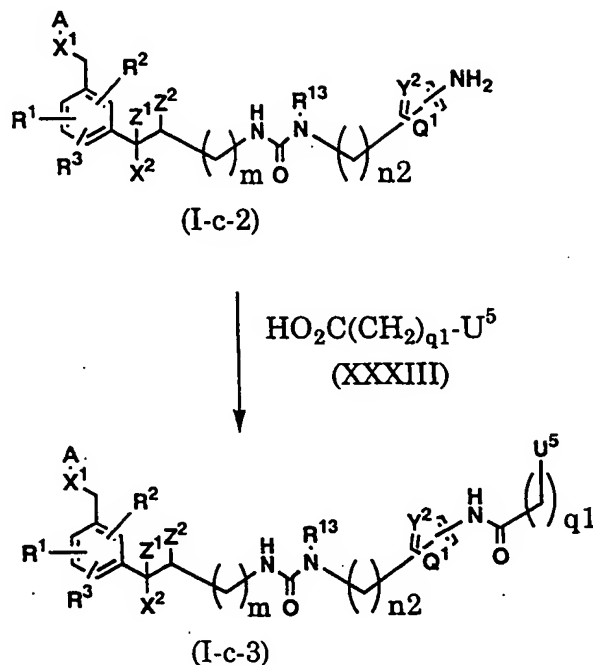


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R¹³、Z¹、Z²、Y²、Q¹、m、および n 2 はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I - c) において、U²がU^{2A}であり、R¹⁷がニトロである化合物 (I - c - 1) を用いて、製造法 2-2 に記載した化合物 (I - a - 1) から化合物 (I - a - 2) を製造する方法に準じて化合物 (I - c - 2) を得る。

製造法 2-12

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が CONR¹³ (CH₂)_{n2} であり、U² が U^{2A} であり、U⁴ が NHCO (CH₂)_{q1} U⁵ である化合物 (I-c-3) は、次の反応工程に従い製造することができる。

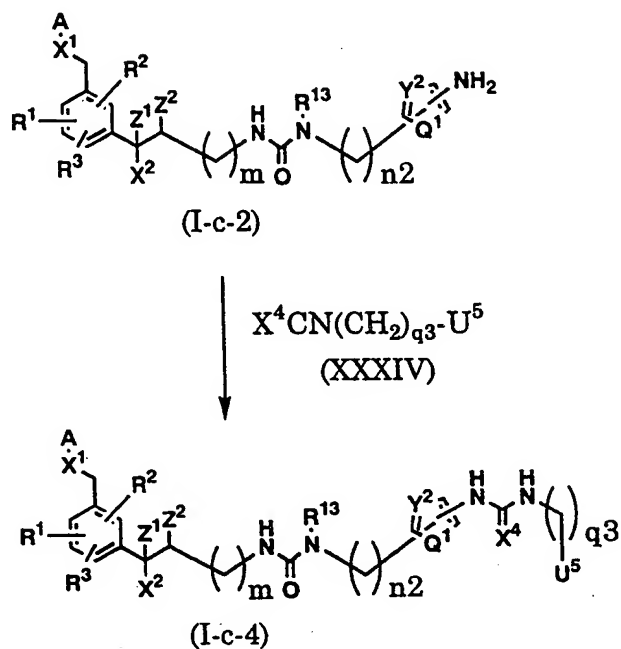


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R¹³、Z¹、Z²、m、n₂、q₁、Y²、Q¹、およびU⁵はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-c-2) と化合物 (XXXIII) を用いて、製造法 2-1 に記載した化合物 (II-a)、(II-c)、または (II-d) 等から化合物 (I-a) を得た方法に準じて化合物 (I-c-3) を得る。

製造法 2-13

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が CONR¹³ (CH₂)_{n2} であり、U² が U^{2A} であり、U⁴ が NH (C=X⁴) NH (CH₂)_{q3} U⁵ である化合物 (I-c-4) は、次の反応工程に従い製造することができる。

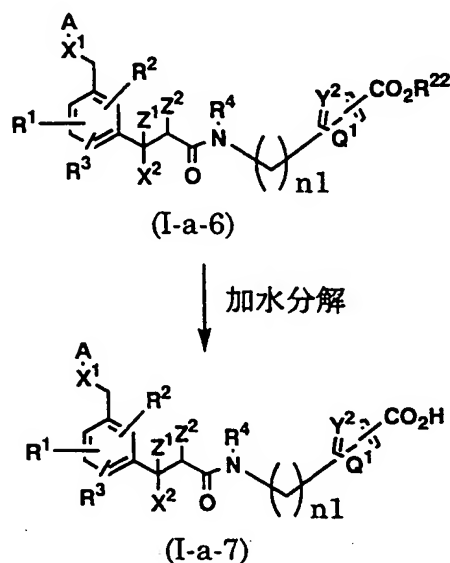


(式中、A、X¹、X²、X⁴、R¹、R²、R³、R¹³、Z¹、Z²、m、n₂、q₃、Y²、Q¹、およびU⁵はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-c-2) と化合物 (XXXIV) を用いて、製造法 2-4 に記載した化合物 (I-a-2) から化合物 (I-a-4) を製造する方法に準じて得る。

製造法 2-14

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が一体となって O であり、m が 1 であり、U¹ が (CH₂)_{n1} であり、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ がカルボキシである化合物 (I-a-7) は、次の反応工程に従い製造することができる。

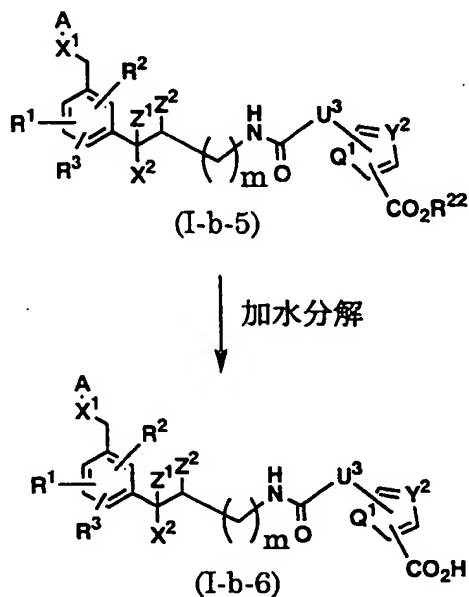


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Y²、Q¹、および n1 はそれぞれ前記と同義であり、R²² は低級アルキルを表す。ここで低級アルキルは前記と同義である。)

化合物 (I-a) において、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ が低級アルコキシカルボニルである化合物 (I-a-6) を用いて、製造法 1-1 に記載した化合物 (X) から化合物 (I-a) を製造する方法に準じて化合物 (I-a-7) を得る。

製造法 2-15

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が COU³ であり、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ がカルボキシである化合物 (I-b-6) は、次の反応工程に従い製造することができる。

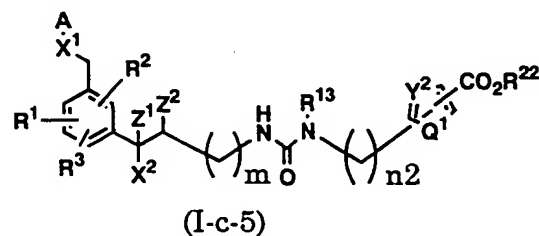


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R²²、Z¹、Z²、Y²、Q¹、および m はそれぞれ前記と同義である。)

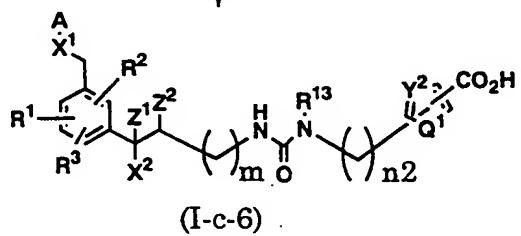
化合物 (I-b) において、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ が低級アルコキシカルボニルである化合物 (I-b-5) を用いて、製造法 1-1 に記載した化合物 (X) から化合物 (I I-a) を製造する方法に準じて化合物 (I-b-6) を得る。

製造法 2-16

化合物 (I) において、B が B¹ であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が CONR¹³ (CH₂)_{n2} であり、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ がカルボキシである化合物 (I-c-6) は、次の反応工程に従い製造することができる。



↓ 加水分解

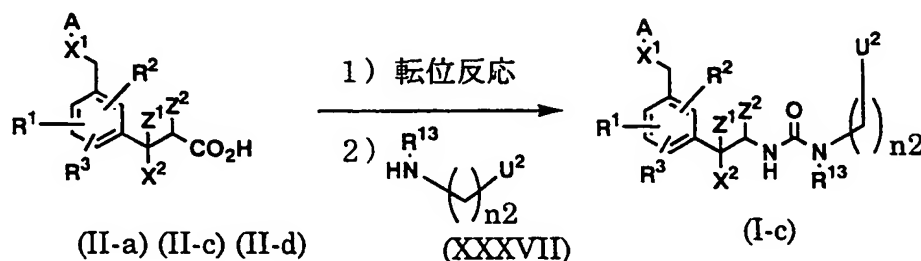


(式中、A、X¹、X²、R¹、R²、R³、R¹³、R²²、Z¹、Z²、Y²、Q¹、m、および n₂ はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (I-c) において、U² が U^{2A} であり、R¹⁷ が低級アルコキシカルボニルである化合物 (I-c-5) を用いて、製造法 1-1 に記載した化合物 (X) から化合物 (I I-a) を製造する方法に準じて化合物 (I-c-6) を得る。

製造法 2-17

化合物 (I) において、B が B^1 であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 m が 0 であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}U^2$ である化合物 (I-c) は次の製造工程に従っても製造することができる。

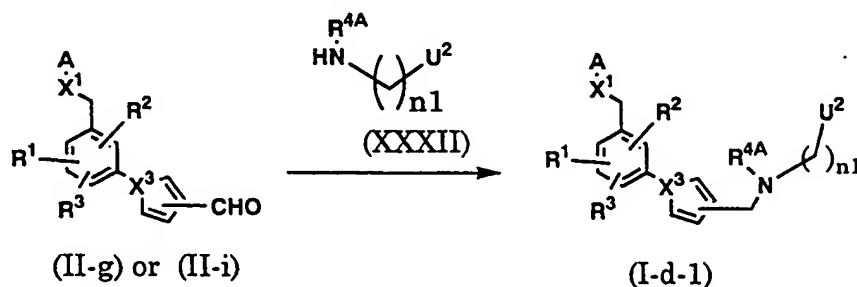


(式中、A、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{13} 、 Z^1 、 Z^2 、 $n2$ 、および U^2 はそれぞれ前記と同義である。)

化合物 (II-a)、(II-c) または (II-d) 等を、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中、1~5 当量、望ましくは 1~2 当量のトリエチルアミン等の塩基存在下、1~5 当量、望ましくは 1~2 当量のアジ化ジフェニルホスホンルを加え、0℃~用いる溶媒の沸点、望ましくは室温~用いる溶媒の沸点で 0.5~12 時間、望ましくは 0.5~2 時間反応させ、さらに 1~5 当量、望ましくは 1~2 当量のトリエチルアミン等の塩基の存在下、1~5 当量、望ましくは 1~2 当量の化合物 (XXXVII) と 0℃~用いた溶媒の沸点、望ましくは室温~用いた溶媒の沸点で 0.5~12 時間、望ましくは 0.5~2 時間反応させることにより化合物 (I-c-1) を得ることができる。

製造法 2-18

化合物 (I) において、B が B² であり、W¹ および W² が水素であり、m が 1 であり、R⁴ が水素または低級アルキルであり、U¹ が (CH₂)_{n1} である化合物 (I-d-1) は次の工程に従い製造することができる。

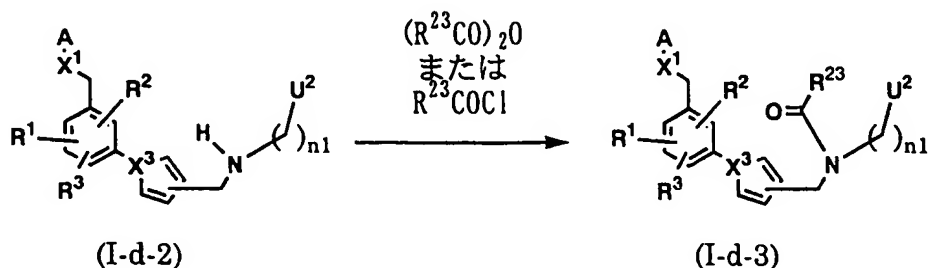


(式中、A、X¹、X³、R¹、R²、R³、U²、および n₁ はそれぞれ前記と同義であり、R^{4A} は R⁴ の定義中の水素または低級アルキルである。ここで低級アルキルは前記と同義である。)

化合物 (II-g) または化合物 (II-i) と 1~10 当量、好ましくは 1~3 当量のアミン体 (XXXII) とを、メタノール等の不活性溶媒とクロロホルム等の不活性溶媒との混合溶媒中、酢酸等の酸触媒存在下、1~10 当量、好ましくは 1~3 当量のシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用い、0℃~室温で、1~72 時間、好ましくは 1~5 時間反応させることにより化合物 (I-d-1) を得る。

製造法 2-19

化合物 (I) において、B が B² であり、W¹ および W² が水素であり、m が 1 であり、R⁴ が低級アルカノイルであり、U¹ が (CH₂)_{n1} である化合物 (I-d-3) は次の工程に従い製造することができる。

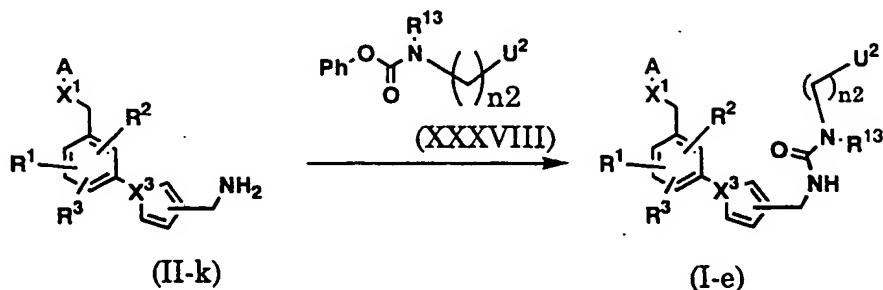


(式中、A、X¹、X³、R¹、R²、R³、R^{4A}、U²、およびn 1はそれぞれ前記と同義であり、R²³は水素または低級アルキルを表す。ここで低級アルキルは前記と同義である。)

化合物(I-d-1)において、R^{4A}が水素である化合物(I-d-2)をピリジン等の塩基性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～3当量の無水酢酸等の酸無水物とを0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で1～72時間、好ましくは1～5時間反応させることにより化合物(I-d-3)を得る。あるいはジクロロメタン等の不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～3当量の塩化アセチル等の酸ハロゲン化物と、1～5当量、好ましくは1～3当量のトリエチルアミン等の塩基の存在下に0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温で、1～72時間、好ましくは1～5時間反応させることにより化合物(I-d-3)を得る。

製造法2-20

化合物(I)において、BがB²であり、W¹およびW²が水素であり、R⁴が水素であり、U¹がCONR¹³(CH₂)_{n2}である化合物(I-e)は次の工程に従い製造することができる。

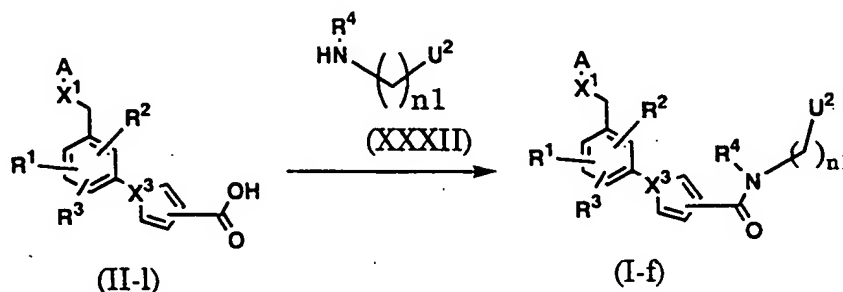


(式中、A、X¹、X³、R¹、R²、R³、R¹³、U²、n 2、およびPhはそれぞれ前記と同義である。)

化合物(II-k)と1～5当量、好ましくは1～3当量のアミン誘導体(XXXVIII)とを、ジオキサン等の不活性溶媒中、室温～用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～50℃で、1～72時間、好ましくは1～5時間反応させることにより化合物(I-e)を得る。

製造法 2-21

化合物 (I) において、B が B² であり、W¹ および W² が一体となって O であり、U¹ が (CH₂)_{n1} である化合物 (I-f) は次の工程に従い製造することができる。

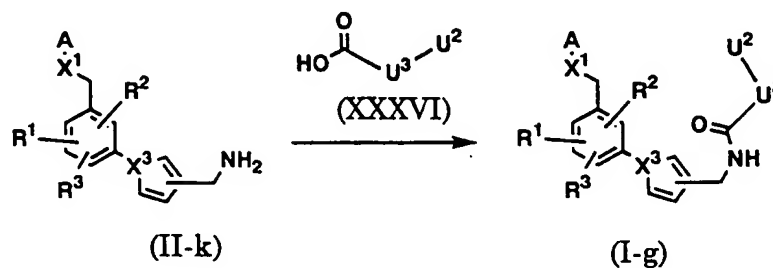


(式中、A、X¹、X³、R¹、R²、R³、R⁴、U²、および n1 は前記と同義である。)

化合物 (II-1) と 1～5 当量、好ましくは 1～3 当量のアミン体 (XXXI) とを、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点で、好ましくは、0～80℃で、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の適当な縮合剤を用い、1～12時間反応させ、化合物 (I-f) を得る。あるいは化合物 (II-1) を 1 当量～溶媒量の塩化チオニル等のハロゲン化剤を用い、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、または溶媒量のハロゲン化剤で 0℃～反応に用いる溶媒の沸点、またはハロゲン化剤の沸点で 0.5～6時間、好ましくは 1～3時間反応させて得られる化合物 (II-1) の酸ハロゲン化物と 1～5 当量、好ましくは 1～3 当量の化合物 (XXXI) とを用い、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～5 当量、好ましくは 1～3 当量のピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下に 0℃～用いる溶媒の沸点、好ましくは 0℃～室温で、0.5～24時間、好ましくは 1～4時間反応させることによって化合物 (I-f) を得る。

製造法 2-2 2

化合物 (I) において、B が B² であり、W¹ および W² が水素であり、R⁴ が水素であり、U¹ が COU³ である化合物 (I-g) は次の工程に従い製造することができる。



(式中、A、X¹、X³、R¹、R²、R³、U²、および U³ はそれぞれ前記と同義である。)

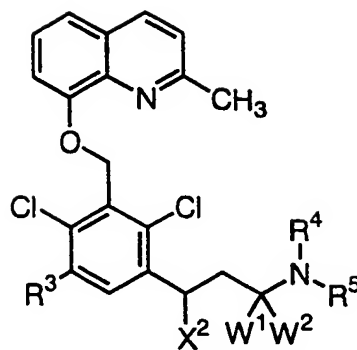
製造法 2-2 1 と同様な方法にて、化合物 (II-k) とカルボン酸体 (XXXVI) とを用いて化合物 (I-g) を得る。

なお、原料化合物のうち化合物 (XXXVI)、(XXXVII)、および (XXXVIII) は特開平 7-002780 号公報に記載の方法あるいはこれらに準ずる方法により得ることができる。

以上の製造法によって得られる化合物 (I) においては、S 体、R 体の光学異性体が存在する場合や、二重結合に関する E 体、Z 体の立体異性体が存在する場合があり、通常それらの混合物が得られる。それらの単離精製は、有機合成化学において通常行われる方法、例えば、各種クロマトグラフィー、ジアステレオマー化による分割、再結晶、生体触媒による分割等により可能である。また、所望により E 体、Z 体を互いに異性化させることも可能であり、例えば、酢酸還流中、p-トルエンスルホン酸等の適当な酸触媒、水酸化ナトリウムなどのアルカリ存在下 1~24 時間処理することで異性化される。

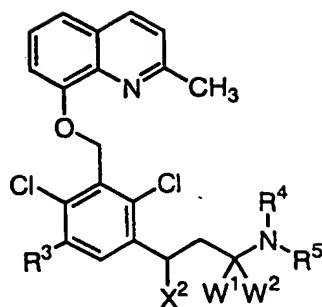
上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表~第 11 表に示す。

第 1 表



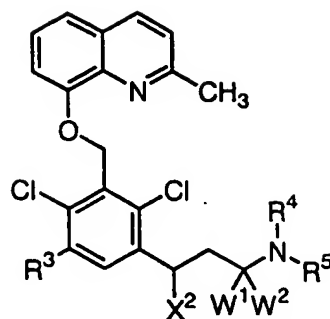
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	CH ₃ -	O	H	H	H	
2	CH ₃ -	O	H	H	H	
3	CH ₃ -	O	H	H	H	
4	CH ₃ -	O	H	H	H	
5	CH ₃ -	O	H	H	H	
6	CH ₃ -	O	H	H	H	
7	CH ₃ -	O	H	H	H	

第1表 (続き)



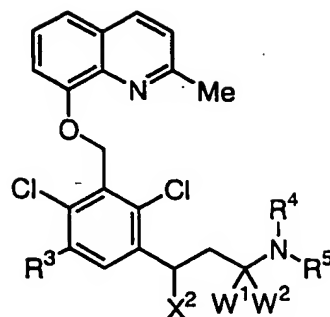
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
8	CH ₃ -	O	H	H	H	
9	CH ₃ -	O	H	H	H	
10	CH ₃ -	O	H	H	H	
11	CH ₃ -	O	H	H	H	
12	CH ₃ -	O	H	H	H	
13	CH ₃ -	O	H	H	H	
14	CH ₃ -	O	H	H	H	

第1表 (続き)



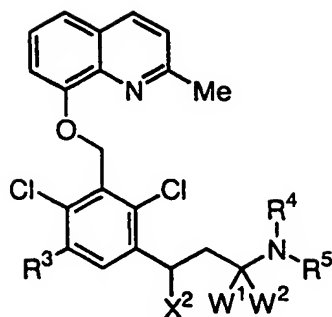
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
15	CH ₃ -	O		H	H	
16	CH ₃ -	O		O ₂ N-	H	
17	C ₆ H ₅ -	O		H	H	
18	C ₆ H ₅ -	O		H	H	
19	CH ₃ -	H	H	H	H	

第 1 表(続き)



化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
70	CH ₃ -	H	H	H	H	
71	CH ₃ -	H	H	H	H	
72	CH ₃ -	H	H	H	H	
73	CH ₃ -	H	H	H	H	
74	CH ₃ -	H	H	H	H	
75	CH ₃ -	H	H	H	H	
76	CH ₃ -	H	H	H	H	

第1表(続き)

化合物
番号 X^2 W^1 W^2 R^3 R^4 R^5

77

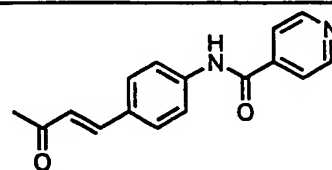
 CH_3-

H

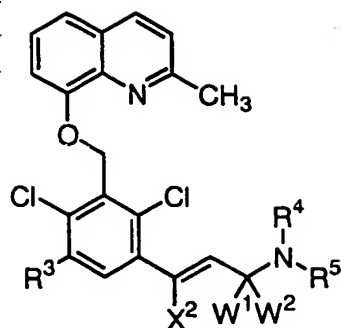
H

H

H

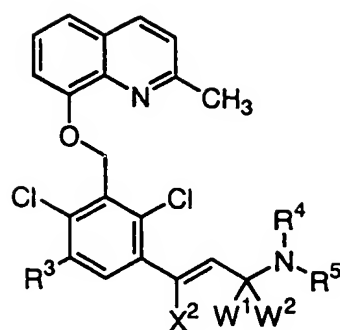


第2表



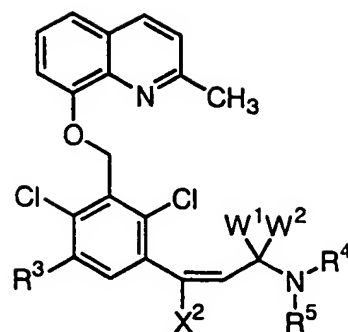
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
20	CH ₃ -	O	H	H	H	
21	CH ₃ -	O	H	H	H	
22	CH ₃ -	O	H	H	H	
23	CH ₃ -	O	H	H	H	
24	CH ₃ -	O	H	H	H	
25	CH ₃ -	O	H	H	H	
26	C ₆ H ₅ -	O	H	H	H	

第2表 (続き)



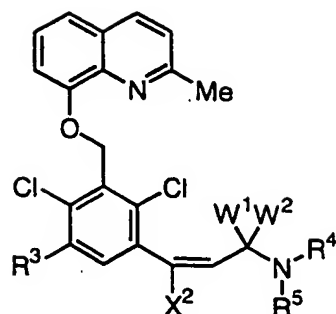
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
27	C ₆ H ₅ -	O	H	H	H	
28	C ₆ H ₅ -	O	H	H	H	
29	C ₆ H ₅ -	O	H	H	H	
30	CH ₃ -	H	H	H	H	
31	C ₆ H ₅ -	H	H	H	H	

第 3 表



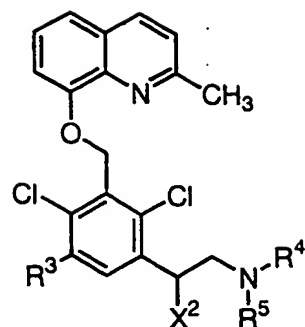
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
32	CH ₃ -	O		H	H	
33	CH ₃ -	O		H	H	
34	CH ₃ -	H	H	H	H	
35	CH ₃ -	H	H	H	H	
36	CH ₃ -	H	H	H	H	

第3表 (続き)



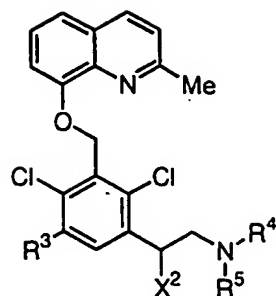
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
92	CH ₃ -	O	O	H	H	
93	CH ₃ -	O	O	H	H	
94	CH ₃ -	O	O	H	H	
95	CH ₃ -	O	O	H	H	

第 4 表



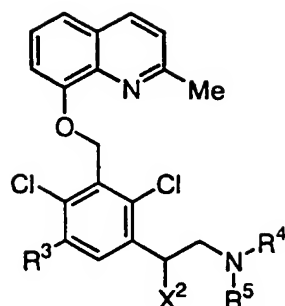
化合物 番号	X ²	R ³	R ⁴	R ⁵
37	CH ₃ -	H	H	
38	CH ₃ -	H	H	
39	CH ₃ -	H	H	

第4表 (続き)



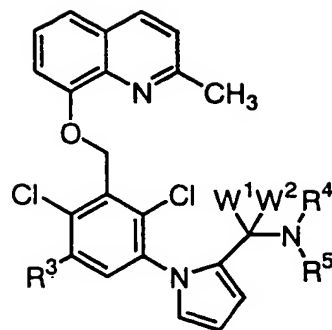
化合物 番号	X ²	R ³	R ⁴	R ⁵
78	CH ₃ -	H	H	
79	CH ₃ -	H	H	
80	CH ₃ -	H	H	
81	CH ₃ -	H	H	
82	CH ₃ -	H	H	
83	CH ₃ -	H	H	
84	CH ₃ -	H	H	

第4表 (続き)



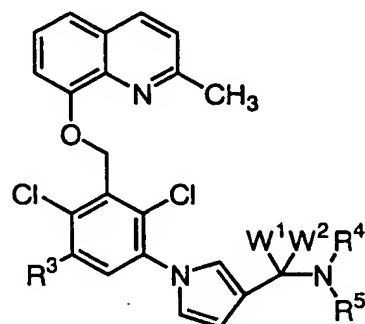
化合物 番号	X ²	R ³	R ⁴	R ⁵
85	CH ₃ -	H	H	
86	CH ₃ -	H	H	
87	CH ₃ -	H	H	
88	CH ₃ -	H	H	
89	CH ₃ -	H	H	
90	CH ₃ -	H	H	
91	CH ₃ -	H	H	

第5表



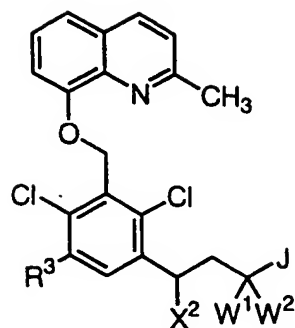
化合物 番号	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
40	H	H	H	H	
41	H	H	H	CH ₃ CO-	

第6表



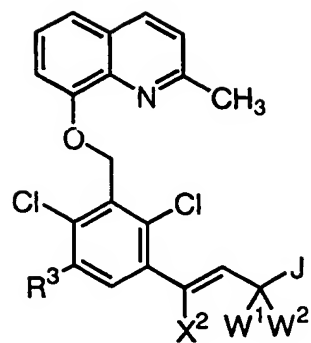
化合物 番号	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
42	H	H	H	H	

第 7 表



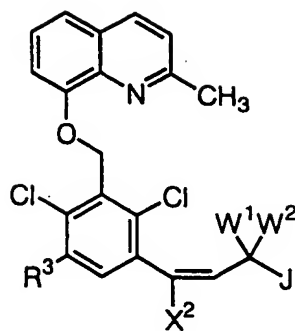
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	J
43	CH ₃ -	O		H	CH ₃ CH ₂ O-
44	CH ₃ -	O		H	HO-
45	CH ₃ -	O		NO ₂ -	CH ₃ O-
46	CH ₃ -	O		NO ₂ -	HO-
47	C ₆ H ₅ -	O		H	CH ₃ CH ₂ O-
48	C ₆ H ₅ -	O		H	HO-
49	CH ₃ -	H	H	H	HO-
50	CH ₃ -	H	H	H	H ₂ N-

第 8 表



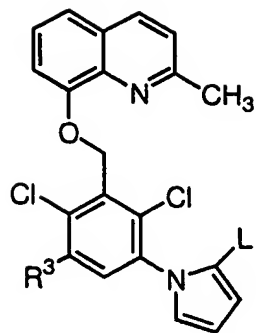
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	J
51	CH ₃ -	O		H	CH ₃ CH ₂ O-
52	CH ₃ -	O		H	HO-
53	CH ₃ -	H	H	H	HO-
54	CH ₃ -	H	H	H	H ₂ N-
55	C ₆ H ₅ -	O		H	CH ₃ CH ₂ O-
56	C ₆ H ₅ -	O		H	CH ₃ O-
57	C ₆ H ₅ -	O		H	HO-
58	C ₆ H ₅ -	H	H	H	HO-
59	C ₆ H ₅ -	H	H	H	H ₂ N-

第9表



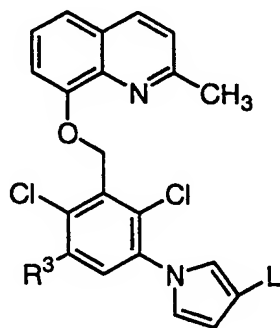
化合物 番号	X ²	W ¹	W ²	R ³	J
60	CH ₃ -	O		H	CH ₃ CH ₂ O-
61	CH ₃ -	O		H	HO-
62	CH ₃ -	H	H	H	HO-
63	CH ₃ -	H	H	H	H ₂ N-
64	C ₆ H ₅ -	O		H	CH ₃ CH ₂ O-
65	C ₆ H ₅ -	O		H	CH ₃ O-
66	C ₆ H ₅ -	O		H	HO-

第 10 表



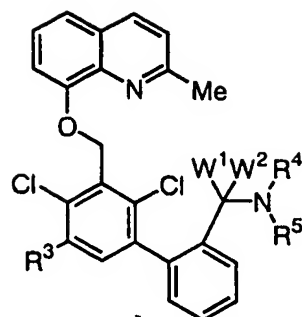
化合物 番号	R ³	L
67	H	CN
68	H	CHO

第 11 表



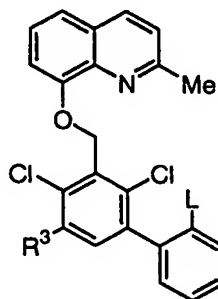
化合物 番号	R ³	L
69	H	CHO

第 1 2 表



化合物 番号	W ¹	W ²	R ³	R ⁴	R ⁵
96	H	H	H	H	
97	H	H	H	H	
98	H	H	H	H	

第 1 3 表



化合物 番号	R ³	L
99	H	CHO
100	H	CH ₂ OH
101	H	CH ₂ NH ₂

次に化合物 (I) の代表例の薬理試験データを以下に示す。

試験例 ^3H -ブラジキニン受容体結合阻害

ブラジキニン受容体結合実験

ハートレー系雄性モルモットの回腸を摘出する。緩衝液〔25 mM トリメチルアミノエタンスルホン酸 (TES)、1 mM 1,10-フェナンスロリン、1 μM ペプスタチン A、1 μM ロイペプチン、100 μM フェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF)、0.014% バシトラシン (pH 6.8)〕中で破碎後 50,000 $\times g$ で 10 分間遠心し、沈澱を再懸濁した。遠心と洗浄を 2 回繰り返した後、最終の沈澱に緩衝液〔25 mM TES、1 mM 1,10-フェナンスロリン、0.014% バシトラシン (pH 6.8)〕を加えて懸濁し、結合実験に用いた。

反応は最終濃度 0.3 nM の [^3H] ブラジキニン 50 μL 、試験薬物 50 μL に膜画分 400 μL を加え、25 $^{\circ}\text{C}$ で 90 分間行った。反応終了後減圧下急速ろ過によって組織に結合した [^3H] ブラジキニンを非結合ブラジキニンと分離した。液体シンチレーションカウンターによってフィルター上の放射活性を測定した。全結合量算出には薬物溶液の代わりに緩衝液を、非特異的結合量算出には 1 μM のブラジキニンを用いた。

薬物の結合阻害率 (%) は

$$\text{阻害率} = \frac{\frac{\text{全結合放射活性}}{\text{全結合放射活性}} - \frac{\text{被験薬物添加時の放射活性}}{\text{非特異的結合放射活性}}}{\frac{\text{全結合放射活性}}{\text{全結合放射活性}} - \frac{\text{非特異的結合放射活性}}{\text{非特異的結合放射活性}}} \times 100$$

の計算式を用いて算出した。

試験結果を第 14 表に示す。

第 1 4 表

化合物番号	結合阻害率 (%) (濃度: 1×10^{-5} M)
2	98
4	98
14	98
16	98
22	94
39	95
40	97
41	95

以上の試験結果から、目的化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は、ブラジキニン拮抗剤としての強い活性を有し、ヒトまたは動物における、例えばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛などのブラジキニンまたはその類縁体が誘発する諸疾患の予防および／または治療に、より詳細には、喘息、咳、気管支炎、鼻炎、鼻漏、閉塞性肺疾患（例えば肺気腫等）、痰、肺炎、システミック・インフラマトリー・レスポンス・シンドローム [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)]、敗血性ショック、過敏性ショック、エンドトキシンショック、成人呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固症、関節炎、リウマチ、変形性関節症、腰痛、炎症誘発骨吸収、結膜炎、春季カタル、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、頭痛、片頭痛、歯痛、背痛、表在性疼痛、癌性疼痛、術後疼痛、腱部痛、外傷〔例えば創傷、火傷（熱傷）等〕、発疹（皮疹）、発赤（紅斑）、湿疹または皮膚炎（例えば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎）、蕁麻疹、带状疱疹痛、掻痒、乾癬、苔癬、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎、クローン病等）、下痢、肝炎、脾炎、胃炎、食道炎、食物性アレルギー、潰瘍、過敏性腸症候群、腎炎、アンギナ、歯周炎、浮腫、遺伝性の脈管神経性浮腫、脳浮腫、低血圧、血栓症、心筋梗塞、脳血管攣縮、うっ血、凝血、痛風、中枢神経障害、早産、動脈硬化、胃切除後ダンピング症候群、カルシノイド症候群、精子運動性の変動、糖尿病性神経障害、神経痛、移植時の拒絶などの予防および／または治療に有用である。

更に、ブラジキニンが、例えばプロスタグランジン、ロイコトリエン、タキキニン、ヒスタミン、トロンボキサン等のメディエーターの放出に関与することが知られていることから、目的化合物（I）は、それらのメディエーターが誘発する疾患の予防および／または治療に有用であることが期待される。

治療を目的としては、本発明の化合物（I）およびその医薬として許容しうる塩は、経口投与、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、または関節内注射のような非経口投与、経皮のような外用、腸内投与、直腸投与、経膣投与、吸入、点眼、点鼻、舌下投与等に適した固体、半固体、または液状の有機ないしは無機賦形剤などの製薬上許容しうる担体との混合物の形で該化合物のいずれかを活性化化合物として含有する医薬製剤の形態で利用できる。

医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、坐剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤等が挙げられる。所望により、これらの製剤に、補助物質、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他常用の添加剤を配合してもよい。化合物（I）の用量は、患者の年齢、状態に応じて変動するが、化合物（I）として約 0.1 mg、1 mg、10 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg、1,000 mg といった平均一回量が、上記諸疾患の予防および／または治療に有効である。一般に、1 日当り 0.1 ～約 1,000 mg/個体の間の量を投与すればよい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および参考例により、この発明を詳細に説明する。¹H-NMR において br という記述は観測された吸収が幅広く明瞭な波形を示さないことを意味する。

実施例 1

8 - [2,6-ジクロロ-3- {1-メチル-2- [N- (2-ピペリジノエチル) カルバモイル] エチル} ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 1)

実施例 44 で得られた 8 - [3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) - 2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (800mg, 1.98mmol) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、氷冷下、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (570mg, 2.97mmol) および 1-アミノエチルピペリジン (0.4ml, 2.97mmol) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応の終了を確認した後、反応液を塩化メチレンにて希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=30:1）にて精製し、標記化合物（591mg, 1.15mmol, 58%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.33 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.42-1.57 (6H, m), 2.33-2.42 (6H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 5.64 (2H, s), 6.19 (1H, br), 7.25-7.44 (6H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

実施例 2

8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {2 - [N - [3 - (1-イミダゾリル) プロピル] カルバモイル} - 1-メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 2)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3 - (2-カルボキシ-1-メチルエチル) - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (100mg, 0.25mmol) と 1 - (3-アミノプロピル) イミダゾール (0.04ml, 0.38mmol) より、標記化合物 (99.4mg, 0.19mmol, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.37 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.81-1.89 (2H, m), 2.34-2.54 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.11-3.18 (2H, m), 3.65-3.84 (3H, m), 5.58 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.20-7.44 (7H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, observed 511 (M^+).

(上記の表記は EI-MASS において、分子式 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ の計算値および観測値がともに 511 であることを表し、以下、同様の表記で表す。)

実施例 3

8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {1-メチル-2 - [N - [2 - (2-ピリジル) エチル] カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 3)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3 - (2-カルボキシ-1-メチルエチル) - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (100mg, 0.25mmol) と 1-アミノエチルピリジン (0.04ml, 0.38mmol) より、標記化合物 (69mg, 0.14mmol, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.28 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.28-2.36 (1H, dd, $J = 8.6$, 14.2Hz), 2.51-2.58 (1H, dd, $J = 5.9$, 14.2Hz), 2.72 (3H, s), 2.92 (2H, dd, $J = 5.9$, 6.3Hz), 3.60-3.67 (2H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.56 (1H, b), 7.12-7.43 (7H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 2.0$, 7.6Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.50 (1H, dd, $J = 2.0$, 4.6Hz).

実施例 4

8 - [2,6-ジクロロ-3-{2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]カルバモイル}-1-メチルエチル]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 4)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3-(2-カルボキシ-1-メチルエチル)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 4-アミノベンジルアミン (0.25ml, 1.86mmol) より、標記化合物 (271mg, 0.52mmol, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.30 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.22-2.30 (1H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.38-3.49 (2H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 5.51 (1H, b), 5.62 (2H, s), 6.61 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.15-7.44 (6H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, observed 512 (M^+).

実施例 5

8 - [3-{2-[N-(4-アミノベンジル)カルバモイル]-1-メチルエチル}-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 5)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3-(2-カルボキシ-1-メチルエチル)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (1.73g, 4.28mmol) と 4-アミノベンジルアミン (0.74ml, 6.42mmol) より、標記化合物 (900mg, 1.75mmol, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.32 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.37 (1H, dd, $J = 7.9$, 14.4Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 6.3$, 14.4Hz), 2.69 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 4.24 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.56 (2H, s), 5.59 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.15-7.43 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J =$

7. 9Hz).

実施例 6

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - [N - (3 - ニトロフェニル) カルバモイル] エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 6) 実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3 - (2 - カルボキシー - 1 - メチルエチル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (670mg, 1.66mmol) と 3 - ニトロアニリン (477mg, 2.49mmol) より、標記化合物 (501mg, 0.96mmol, 58%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.28-2.37 (1H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.60-3.63 (1H, m), 5.47 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.54 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.24-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.57 (1H, s), 10.07 (1H, s).

実施例 7

8 - [3 - {2 - [N - (3 - アミノフェニル) カルバモイル] - 1 - メチルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7) 実施例 6 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - [N - (3 - ニトロフェニル) カルバモイル] エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (430mg, 0.82mmol) をメタノール (20ml) に溶解し、氷冷下、塩化すず 2 水和物 (740mg, 3.28mmol) と濃塩酸 (1ml) を加え、室温にて攪拌し、反応の終了を確認した後、氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) にて精製し、標記化合物 (172mg, 0.36mmol, 44%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.58-2.69 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.96 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.94 (1H, s), 7.35-7.56 (6H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.6Hz), 9.64 (1H, s).

実施例 8

8 - [3 - {2 - [N - (4 - カルボキシベンジル) カルバモイル] - 1 - メチルエチル} 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8)

実施例 4 4 で得られた 8 - [3 - (2 - カルボキシ - 1 - メチルエチル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (5.0g, 12.4mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、氷冷下、N, N' - カルボニルジイミダゾール (3.0g, 18.6mmol)、4 - (アミノメチル) 安息香酸 (2.80g, 18.6mmol) を加え、室温にて攪拌した。反応の終了を確認した後、減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) にて精製し、標記化合物 (4.02g, 7.48mmol, 59%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23 (3H, d, J = 6.9Hz), 2.51-2.67 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 4.29-4.32 (2H, m), 5.45 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 7.9Hz), 7.39-7.58 (5H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.51 (1H, t, J = 5.8Hz), 12.8 (1H, br).

EI-MASS: m/z calculated for C₂₉H₂₆³⁵Cl₂N₂O₄, observed 537 (M⁺).

実施例 9

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - [N - {3 - [3 - (3 - ニトロフェニル) ウレイド] フェニル} カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9)

実施例 7 で得られた 8 - [3 - {2 - [N - (3 - アミノフェニル) カルバモイル] - 1 - メチルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (470mg, 0.95mmol) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下、3 - ニトロイソシアネート (156mg, 0.95mmol) を加え、室温にて攪拌した。反応の終了を確認した後、反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30:1) にて精製し、標記化合物 (438mg, 0.67mmol, 70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, d, J = 6.6Hz), 2.15-2.25 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.52-2.64 (1H, m), 3.52-3.69 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 9.7Hz), 5.46 (1H, d, J = 9.7Hz), 6.25 (1H, br), 6.69 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.77-6.93 (2H, m),

7.11-8.13 (12H, m), 9.50 (1H, br).

EI-MASS: m/z calculated for $C_{34}H_{29}^{35}Cl_2N_5O_5$, observed 644 (M^+).

実施例 10

8 - [3 - {2 - {N - {3 - [3 - (3-アミノフェニル) ウレイド] フェニル} カルバモイル} - 1-メチルエチル} - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 10)

実施例 7 と同様の方法により、実施例 9 で得られた 8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {1-メチル-2 - {N - {3 - [3 - (3-ニトロフェニル) ウレイド] フェニル} カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (400mg, 0.79mmol) より、標記化合物 (432mg, 0.64mmol, 81%) を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.43-2.87 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.72-3.88 (1H, m), 5.55 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.91-7.48 (9H, m), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.41 (1H, s).

実施例 11

8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {1-メチル-2 - {N - {4 - [3 - (3-ニトロフェニル) ウレイド] ベンジル} カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 11)

実施例 9 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 8 - [3 - {2 - [N - (4-アミノベンジル) カルバモイル] - 1-メチルエチル} - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (400mg, 0.79mmol) と 3-ニトロフェニルイソシアネート (130mg, 0.79mmol) より、標記化合物 (432mg, 0.64mmol, 81%) を得た。

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.23 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.36-2.59 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.74-3.79 (1H, m), 4.18 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.47 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.38-7.58 (6H, m), 7.70 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32-8.37 (1H, m), 8.56 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.76 (1H, s), 9.17 (1H, s).

EI-MASS: m/z calculated for $C_{35}H_{31}^{35}Cl_2N_5O_5$, observed 672 (M^+).

実施例 12

8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {2 - {N - {4 - (N - [3 - (1-イミダゾリ
ル) プロピル] カルバモイル} ベンジル} カルバモイル} - 1-メチルエチル} ベ
ンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 1 2)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 8 で得られた 8 - [3 - {2 - [N - (4
-カルボキシベンジル) カルバモイル] - 1-メチルエチル} - 2, 6-ジクロロベ
ンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (500mg, 0.93mmol) と 1 - (3-アミノプロ
ピル) イミダゾール (0.20ml, 1.40mmol) より、標記化合物 (136mg, 0.21mmol,
23%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.23 (3H, d, J = 6.9Hz), 1.57-1.62 (2H, m), 2.39 (3H,
s), 2.52 (2H, d, J = 7.6Hz), 2.72-2.91 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.68-
3.75 (2H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 5.50
(1H, d, J = 9.9Hz), 5.52 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.87-7.09 (4H, m), 7.24-7.35
(3H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (3H, m), 8.05 (2H, d, J = 8.3Hz).

実施例 1 3

8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {1-メチル-2 - {N - {4 - [N - (3-ピリジ
ル) カルバモイル] ベンジル} カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] - 2-メ
チルキノリン (化合物 1 3)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 8 で得られた 8 - [3 - {2 - [N - (4
-カルボキシベンジル) カルバモイル] - 1-メチルエチル} - 2, 6-ジクロロベ
ンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (500mg, 0.93mmol) と 3-アミノピリジン
(131mg, 1.40mmol) より、標記化合物 (397mg, 0.65mmol, 70%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (3H, d, J = 6.9Hz), 2.31-2.43 (1H, m), 2.51-2.67
(1H, m), 2.85 (3H, s), 3.49-3.66 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.50 (1H,
d, J = 9.7Hz), 5.56 (1H, d, J = 9.7Hz), 6.78 (2H, d, J = 7.9Hz), 6.89 (2H,
d, J = 7.9Hz), 6.94-7.58 (6H, m), 7.79 (2H, d, J = 7.9Hz), 8.02-8.20 (2H,
m), 8.86 (1H, s), 10.81 (1H, br).

実施例 1 4

8 - [2, 6-ジクロロ-3 - {1-メチル-2 - {N - {4 - [N - (3-ピリジ
ルメチル) カルバモイル] ベンジル} カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] -

2-メチルキノリン (化合物 14)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 44 で得られた 8- [3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) -2,6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 4-N- (3-ピリジルメチル) カルバモイルベンジルアミン 2 塩酸塩 (506mg, 1.61mmol) より、標記化合物 (190mg, 0.28mmol, 23%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.22 (3H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.04-4.25 (2H, m), 4.65-4.78 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.49 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.18 (1H, br), 6.88-7.52 (10H, m), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.34 (1H, br).

実施例 15

8- [3- {2- {N- {4- [3- (3-アミノフェニル) ウレイド] ベンジル} カルバモイル} -1-メチルエチル} -2,6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 15)

実施例 7 と同様の方法により、実施例 11 で得られた 8- [2,6-ジクロロ-3- {1-メチル-2- {N- {4- [3- (3-ニトロフェニル) ウレイド] ベンジル} カルバモイル} エチル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (265mg, 0.39mmol) より、標記化合物 (181mg, 0.28mmol, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.23 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.42-2.67 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.74-3.79 (1H, m), 4.16 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.99 (2H, br), 5.46 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.33-7.56 (6H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.29 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.48 (1H, s).

実施例 16

8- [2,6-ジクロロ-3- {2- {N- [3- (1-イミダゾリル) プロピル] カルバモイル} -1-メチルエチル} -5-ニトロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 16)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 46 で得られた 8- [3- (2-カルボキシ-1-エチルメチル) -2,6-ジクロロ-5-ニトロベンジルオキシ] -2-メ

チルキノリン (60mg, 0.13mmol) と 1 - (3 - アミノプロピル) イミダゾール (0.02ml, 0.20mmol) より、標記化合物 (51mg, 0.09mmol, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.35 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.91-1.99 (2H, m), 2.31-2.59 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.19-3.30 (2H, m), 3.67-3.70 (1H, m), 3.92 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 5.68 (2H, s), 6.08 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.21-7.47 (5H, m), 7.68 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$, observed 556 (M^+).

実施例 17

8 - [3 - {2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - フェニルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 17)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 48 で得られた 8 - [3 - (2 - カルボキシ - 1 - フェニルエチル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (0.2ml, 1.58mmol) より、標記化合物 (249mg, 0.44mmol, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.70 (3H, s), 2.72 - 3.00 (2H, m), 4.19 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.06-5.12 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.09-7.43 (11H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

実施例 18

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [N - (4 - ニコチノイルアミノベンジル) カルバモイル] - 1 - フェニルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 18)

実施例 17 で得られた 8 - [3 - {2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - フェニルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (240mg, 0.42mmol) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、氷冷下、塩化ニコチニル塩酸塩 (90mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン (0.3ml, 2.10mmol) を加え、室温にて攪拌した。反応の終了を確認した後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1) にて精製し、標記化合物 (171mg, 0.26mmol, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.56 (3H, s), 4.03 (1H, dd, $J = 4.9, 14.5\text{Hz}$), 4.20–4.21 (1H, m), 4.40–4.51 (1H, m), 4.55 (2H, dd, $J = 7.7, 14.5\text{Hz}$), 4.77 (1H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 5.39 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.47 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 6.02 (1H, br), 6.87–7.95 (11H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 9.00 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 9.08 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 9.31 (1H, s), 10.48 (1H, s).

実施例 19

8 – [3 – {3 – [(4 – アミノシンナモイル) アミノ] – 1 – メチルプロピル} – 2, 6 – ジクロロベンジルオキシ] – 2 – メチルキノリン (化合物 19)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 50 で得られた 8 – [3 – (3 – アミノ – 1 – メチルプロピル) – 2, 6 – ジクロロベンジルオキシ] – 2 – メチルキノリン (40mg, 0.10mmol) と 4 – アミノケイ皮酸 (20mg, 0.12mmol) より、標記化合物 (30mg, 0.06mmol, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.24 (3H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.89–1.94 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.22–3.34 (1H, m), 3.36–3.44 (2H, m), 5.59 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.20 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.20–7.29 (7H, m), 7.40–7.52 (2H, m), 8.00–8.09 (2H, m).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, observed 534 (M^+).

実施例 20

8 – [3 – {(2 E) – 2 – [N – (4 – アミノベンジル) カルバモイル] – 1 – メチルビニル} – 2, 6 – ジクロロベンジルオキシ] – 2 – メチルキノリン (化合物 20)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 52 で得られた 8 – {3 – [(2 E) – 2 – カルボキシ – 1 – メチルビニル] – 2, 6 – ジクロロベンジルオキシ} – 2 – メチルキノリン (1.88g, 4.68mmol) と 4 – アミノベンジルアミン (0.8ml, 7.02mmol) より、標記化合物 (1.49g, 2.94mmol, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.37 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 5.69 (1H, s), 5.80–6.00 (1H, br), 6.63 (2H, dd, $J = 2.0, 6.4\text{Hz}$), 7.06–7.45 (8H, m), 8.04 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$).

EI-MASS: m/z calculated for $C_{28}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$, observed 506 (M^+).

実施例 2 1

8- [2, 6-ジクロロ-3- { (2 E) -2- {N- [3- (1-イミダゾリル) プロピル] カルバモイル} -1-メチルビニル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 2 1)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 5 2 で得られた 8- {3- [(2 E) -2-カルボキシ-1-メチルビニル] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ} -2-メチルキノリン (96.4mg, 0.24mmol) と 1- (3-アミノプロピル) イミダゾール (0.05ml, 0.36mmol) より、標記化合物 (97.5mg, 0.19mmol, 80%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92-2.07 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.99 (2H, t, $J = 6.9Hz$), 5.58 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.27-7.46 (6H, m), 7.54 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 9.27 (1H, br).

実施例 2 2

8- [2, 6-ジクロロ-3- { (2 E) -1-メチル-2- [N- (3-ピリジルメチル) カルバモイル] ビニル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 2 2)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 5 2 で得られた 8- {3- [(2 E) -2-カルボキシ-1-メチルビニル] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ} -2-メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 3- (アミノメチル) ピリジン (0.2ml, 1.86mmol) より、標記化合物 (321mg, 0.65mmol, 53%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.49 (2H, d, $J = 5.4Hz$), 5.56 (2H, s), 5.78 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.21-7.46 (6H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 8.10 (1H, d, $J = 7.4Hz$), 8.50 (1H, d, $J = 4.0Hz$), 8.56 (1H, s).

実施例 2 3

8- [2, 6-ジクロロ-3- { (2 E) -1-メチル-2- [N- (4-ニコチンイルアミノベンジル) カルバモイル] ビニル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 2 3)

実施例 18 と同様の方法により、実施例 20 で得られた 8 - [3 - { (2 E) - 2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - メチルビニル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (500mg, 0.99mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (211mg, 1.19mmol) より、標記化合物 (99.4mg, 0.19mmol, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.46 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.55 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.28-7.49 (7H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 9.22 (1H, s), 10.04 (1H, s).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, observed 611 (M^+).

実施例 24

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 E) - 2 - [N - (4 - イソニコチノイルアミノベンジル) カルバモイル] - 1 - メチルビニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 24)

イソニコチン酸 (146mg, 1.19mmol) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (0.2ml, 2.37mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、イソニコチン酸塩化物を得た。実施例 32 と同様の方法により、実施例 20 で得られた 8 - [3 - { (2 E) - 2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - メチルビニル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (400mg, 0.79mmol) とイソニコチン酸塩化物より、標記化合物 (273mg, 2.94mmol, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.51 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 5.76 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (8H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J = 7.9, 9.4\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 10.03 (1H, s).

実施例 25

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 E) - 1 - メチル - 2 - {N - {4 - [N - (3 - ピリジルメチル) カルバモイル] ベンジル} カルバモイル} ビニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 25)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 5 2 で得られた 8 - { 3 - [(2 E) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 4 - N - (3 - ピリジルメチル) カルバモイルベンジルアミン 2 塩酸塩 (506mg, 1.61mmol) より、標記化合物 (102mg, 0.16mmol, 13%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.23 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.60 (2H, s), 5.83 (1H, s), 7.02-7.56 (8H, m), 7.65 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.34-8.84 (4H, m).

実施例 2 6

8 - [3 - { (2 E) - 2 - [N - (3 - アミノフェニル) カルバモイル] - 1 - フェニルビニル } - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 2 6)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 5 7 で得られた 8 - { 3 - [(2 E) - 2 - カルボキシ - 1 - フェニルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (300mg, 0.65mmol) と 1, 2 - フェニレンジアミン (351mg, 3.25mmol) より、標記化合物 (67mg, 0.12mmol, 19%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.60 (3H, s), 5.51 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.03-6.13 (1H, m), 6.34 (1H, dd, J = 1.5, 7.9Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.13-7.48 (7H, m), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.92 (1H, br).

実施例 2 7

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 E) - 2 - [N - (3 - ニコチノイルアミノフェニル) カルバモイル] - 1 - フェニルビニル } - ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 2 7)

実施例 1 8 と同様の方法により、実施例 2 6 で得られた 8 - [3 - { (2 E) - 2 - [N - (3 - アミノフェニル) カルバモイル] - 1 - フェニルビニル } - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (67mg, 0.12mmol) と塩化ニコチン塩酸塩 (26mg, 0.14mmol) より、標記化合物 (64mg, 0.10mmol, 80%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 5.52 (2H, s), 5.98 (1H, s), 6.38 (1H,

br), 6.73-6.88 (2H, m), 7.20-7.592 (12H, m), 7.92 (1H, br), 8.07 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.50 (1H, br), 8.61 (1H, d, J = 4.0Hz), 8.58 (1H, br), 8.45 (1H, s), 10.74 (1H, br).

実施例 28

8 - [3 - { (2 E) - 2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - フェニルビニル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 28)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 57 で得られた 8 - {3 - [(2 E) - 2 - カルボキシ - 1 - フェニルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (275mg, 0.59mmol) と 4 - アミノベンジルアミン (0.1ml, 0.89mmol) より、標記化合物 (222mg, 0.39mmol, 66%) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.69 (3H, s), 4.08 (1H, dd, J = 4.5, 14.4Hz), 4.32 (1H, dd, J = 6.4, 14.4Hz), 5.54 (1H, d, J = 11.4Hz), 5.58 (1H, d, J = 11.4Hz), 5.69 (1H, br), 6.53 (1H, s), 6.59 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.19-7.43 (10H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.4Hz).

実施例 29

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 E) - 2 - [N - (4 - ニコチノイルアミノベンジル) カルバモイル] - 1 - フェニルビニル} - ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 29)

実施例 28 で得られた 8 - [3 - { (2 E) - 2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - フェニルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (220mg, 0.39mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (83mg, 0.47mmol) より、標記化合物 (173mg, 0.26mmol, 66%) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.56 (3H, s), 4.17 (1H, dd, J = 4.0, 13.6Hz), 4.45 (1H, dd, J = 6.9, 13.6Hz), 5.43 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.51 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.68 (1H, br), 6.59 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.11-7.47 (11H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 3.5Hz), 8.98 (1H, s), 9.22 (1H, br).

実施例 3 0

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 E) - 1 - メチル - 3 - [N - (3 - ニトロフェニル) ウレイド] - 1 - プロペニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 3 0)

実施例 9 と同様な方法にて、実施例 5 4 で得られた 8 - {3 - [(2 E) - 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (180mg, 0.46mmol) と 3 - ニトロフェニルイソシアナート (76mg, 0.46mmol) より、標記化合物 (160mg, 0.29mmol, 63%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.04 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.45 (2H, s), 5.4-5.5 (1H, m), 6.56 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.3-7.7 (9H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.1 (1H, br).

実施例 3 1

8 - {3 - [(2 E) - 3 - (4 - アミノシンナモイルアミノ) - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (化合物 3 1)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 5 9 で得られた 8 - {3 - [(2 E) - 3 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (220mg, 0.49mmol) と 4 - アミノケイ皮酸 (118mg, 0.59mmol) より、標記化合物 (91mg, 0.10mmol, 21%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.67 (3H, s), 3.17-3.77 (1H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 5.62 (1H, d, J = 10.4Hz), 5.67 (1H, d, J = 10.4Hz), 6.19 (1H, d, J = 15.8Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.7Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.14-7.56 (15H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4Hz).

実施例 3 2

8 - [3 - { (2 Z) - 2 - [N - (4 - アミノベンジル) カルバモイル] - 1 - メチルビニル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 3 2)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 6 1 で得られた 8 - {3 - [(2 Z) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メ

チルキノリン (650mg, 1.62mmol) と 4-アミノベンジルアミン (0.3ml, 2.37mmol) より、標記化合物 (270mg, 0.53mmol, 33%) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.08 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.71 (3H, s), 4.2 (2H, br), 4.22 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.52 (2H, t, J = 11.4Hz), 5.99 (1H, s), 6.56 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.9-7.4 (5H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, br).

実施例 3 3

8-[2,6-ジクロロ3-{(2 Z)-2-[N-(4-ニコチノイルアミノベンジル)カルバモイル]-1-メチルビニル}ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 3 3)

実施例 1 8 と同様の方法により、実施例 3 2 で得られた 8-[3-{(2 Z)-2-[N-(4-アミノベンジル)カルバモイル]-1-メチルビニル}-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (100mg, 0.20mmol) と塩化ニコチル塩酸塩 (40mg, 0.23mmol) より、標記化合物 (140mg, 0.20mmol, 100%) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.01 (d, 3H, J = 1.5Hz), 2.55 (s, 3H), 4.30 (d, 2H, J = 5.9Hz), 5.41 (d, 2H, J = 6.9Hz), 6.06 (s, 1H), 6.8-7.1 (m, 5H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.7Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.9Hz), 8.6 (brs, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 4.5Hz), 9.1 (br, 1H).

実施例 3 4

8-[2,6-ジクロロ-3-{(2 Z)-1-メチル-3-[3-(3-ニトロフェニル)ウレイド]-1-プロペニル}ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 3 4)

実施例 1 1 と同様な方法にて、実施例 6 3 で得られた 8-{3-[(2 Z)-3-アミノ-1-メチル-1-プロペニル]-2,6-ジクロロベンジルオキシ}-2-メチルキノリン (1.51g, 3.86mmol) と 3-ニトロフェニルイソシアナート (640mg, 3.87mmol) より、標記化合物 (1.51g, 2.74mmol, 71%) を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 2.00 (d, 3H, J = 1.7Hz), 2.55 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.2 (br, 1H), 5.42 and 5.61 (ABq, 2H, J = 9.6Hz), 5.5 (br,

1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.1-7.6 (m, 7H), 7.67 (dt, 1H, J = 2.6, 4.6Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.6Hz), 8.24 (t, 1H, J = 2.6Hz), 9.4 (br, 1H).

実施例 3 5

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 Z) - 1 - メチル - 3 - { 3 - { 3 - [N - (3 - ピリジル) カルバモイル] フェニル } ウレイド } - 1 - プロペニル } ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 3 5)

実施例 6 3 で得られた 8 - { 3 - [(2 Z) - 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (170mg, 0.43mmol) とフェニル・3 - N - (3 - ピリジル) カルバモイルフェニルカルバメート (150mg, 0.45mmol) を 1, 4 - ジオキサン (5ml) に溶解し、加熱還流下 2 5 時間攪拌した。反応液を水で希釈しジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られ残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) にて精製し、標記化合物 (91mg, 0.15mmol, 33%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 5.48 (2H, s), 5.6-5.7 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 7.3-7.6 (8H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.20 (2H, t, J = 6.9Hz), 8.31 (1H, d, J = 4.3Hz), 8.69 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.4 (1H, br).

EI-MASS: m/z calculated for C₃₄H₂₉³⁵Cl₂N₅O₃, observed 639 (M⁺).

実施例 3 6

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 Z) - 1 - メチル - 3 - { 3 - { 3 - [N - メチル - N - (3 - ピリジル) カルバモイル] フェニル } ウレイド } - 1 - プロペニル } ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 3 6)

実施例 3 5 と同様な方法にて、実施例 6 3 で得られた 8 - { 3 - [(2 Z) - 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (410mg, 1.04mmol) とフェニル・3 - N - メチル - N - (3 - ピリジル) カルバモイルフェニルカルバメート (320mg, 0.92mmol) より、標記化合物 (320mg, 0.50mmol, 54%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.00 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.3-3.4 (5H, m), 5.48

(2H, s), 5.65 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.14 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.2-7.7 (10H, m), 8.21 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.3-8.4 (2H, m), 8.5 (1H, br).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{31}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$, observed 511 (M^+).

実施例 37

8- [3- {2- [3- (4-アミノベンジル) ウレイド] -1-メチルエチル} -2,6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 37)

実施例 44 で得られた 8- {3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) -2,6-ジクロロベンジルオキシ} -2-メチルキノリン (2.0g, 4.95mmol) の 1,2-ジクロロエタン懸濁溶液 (60ml) に、室温でトリエチルアミン (0.83ml, 5.96mmol) およびアジ化ジフェニルフォスホリル (1.24ml, 5.75mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した後、さらに 1 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、4-アミノベンジルアミン (670mg, 5.48mmol) およびトリエチルアミン (1.52ml, 0.11mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に、水を加えクロロホルムで抽出し得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール=50:1) に付し、標記化合物 (2.25g, 4.30mmol, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 5.37 (2H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.44 (2H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.84 (1H, br), 6.10 (1H, br), 6.47 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.0-7.5 (5H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

実施例 38

8- [2,6-ジクロロ-3- {2- {3- {3- [N- (3-ピリジル) カルバモイル] フェニル} ウレイド} -1-メチルエチル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 38)

実施例 37 と同様にして、実施例 44 で得られた 8- {3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) -2,6-ジクロロベンジルオキシ} -2-メチルキノリン (1.0g, 2.48mmol) と 3-アミノ-N- (3-ピリジル) ベンズアミド (0.58g,

2.72mmol) より、標記化合物 (940mg, 1.50mmol, 63%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (3H, d, J = 6.4Hz), 2.27 (3H, s), 3.3-3.6 (3H, m), 5.49 (2H, s), 5.7 (1H, br), 6.90 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 4.9Hz), 7.34 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.4Hz), 8.0 (1H, br), 8.13 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.26 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.27 (1H, br), 8.30 (1H, br), 8.83 (1H, br).

実施例 39

8 - [2,6-ジクロロ-3- {2- [3- (4-ニコチノイルアミノベンジル) ウレイド] -1-メチルエチル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 39)

実施例 18 と同様に、実施例 37 で得られた 8 - [3- {2- [3- (4-アミノベンジル) ウレイド] -1-メチルエチル} -2,6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (700mg, 1.37mmol) とニコチン酸クロリド塩酸塩 (260mg, 1.46mmol) より、標記化合物 (690mg, 1.12mmol, 82%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (3H, d, J = 5.9Hz), 2.33 (3H, s), 3.2-3.3 (2H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.5Hz), 5.39 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.49 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.89 (1H, br), 6.88 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.9-7.1 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.5Hz), 9.2 (1H, br).

実施例 40

8 - [2,6-ジクロロ-3- {2- {N- {3- [N- (3-ピリジル) カルバモイル] フェニル} アミノメチル} -1-ピロリル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 40)

実施例 68 で得られた 8 - [2,6-ジクロロ-3- (2-ホルミル-1-ピロリル) ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (600mg, 1.46mmol) をメタノール (15ml)、クロロホルム (5ml) に溶解し、3- (3-アミノベンゾイル) アミノピリジン (436mg, 2.19mmol)、水素化シアノホウ素ナトリウム (275mg, 4.38mmol)

を加え、酢酸にて反応液をpH 5に調整し、室温にて攪拌した。反応液に水素化シアノホウ素ナトリウム (183mg, 2.92mmol) を加え室温にて攪拌した後、水素化シアノホウ素ナトリウム (275mg, 4.38mmol) を加えた。さらに3-(3-アミノベンゾイル) アミノピリジン (212mg, 1.46mmol)、水素化シアノホウ素ナトリウム (275mg, 4.38mmol) を加え室温にて攪拌した。反応液を飽和重曹水で希釈し、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50:1) にて精製し、クロロホルム-メタノールで再結晶し、標記化合物 (667mg, 1.10mmol, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.59 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.52 (2H, s), 6.27-6.28 (2H, m), 6.57-6.63 (2H, m), 7.05-7.46 (6H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.21 (1H, dd, $J = 1.3, 4.6\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 9.27 (1H, s).

EI-MASS: m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{27}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, observed 606 (M^+).

実施例 4 1

8-[3-{2-{N-アセチル-N-{3-[N-(3-ピリジル)カルバモイル]フェニル}アミノメチル}-1-ピロリル}-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 4 1)

実施例 4 0 で得られた 8-[2,6-ジクロロ-3-{2-{N-{3-[N-(3-ピリジル)カルバモイル]フェニル}アミノメチル}-1-ピロリル}ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (71.9mg, 0.12mmol) をピリジン (2ml) に溶解し、無水酢酸 (22 μl , 0.14mmol) を加え室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50:1) にて精製し、標記化合物 (50.9mg, 0.08mmol, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.85 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 5.55 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$), 6.23-6.26 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.12-7.40 (5H, m), 7.41-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.13-8.29 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 10.92 (1H, s).

実施例 4 2

8-[2,6-ジクロロ-3-{3-{N-(3-[N-(3-ピリジル)カルバモイル]フェニル)アミノメチル}-1-ピロリル)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(化合物42)

実施例40と同様な方法により、実施例69で得られた8-[2,6-ジクロロ-3-(3-ホルミル-1-ピロリル)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(276mg, 0.67mmol)と3-(3-アミノベンゾイル)アミノピリジン(201mg, 1.01mmol)より、標記化合物(222mg, 0.37mmol, 54%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 4.04 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.63 (1H, t, J = 2.5Hz), 6.68 (1H, d, J = 9.2Hz), 6.91 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.07-7.15 (3H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.39-7.50 (4H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.21 (1H, d, J = 4.0Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.79 (1H, s), 10.33 (1H, s).

実施例43

8-[2,6-ジクロロ-3-(2-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン(化合物43)

参考例3で得られた3-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)ブタン酸エチル(49.3g, 180mmol)をジクロロエタン(400mL)に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド(35.3g, 199mmol)と2,2-アゾビスイソブチロニトリル(14.8g, 90.2mmol)を加え、加熱還流下4時間半攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣を四塩化炭素で希釈し、析出した固体をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)にて精製し、黄色オイルとして臭素体である3-(3-ブロモメチル-2,4-ジクロロフェニル)ブタン酸エチルを得た。この化合物は更なる精製を行うことなく次の反応に用いた。

以下の反応はアルゴン雰囲気下で行った。8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン(43.1g, 271mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(オイル混合物、重量比 60%, 10.8g, 271mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。これに上記臭素体をN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)に溶解

して加え、室温にて12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、これを水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝3:1）にて精製し、淡黄色不定形固体として標記化合物（49.2g, 115mmol, 64%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.21 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.30 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.51 (1H, dd, $J = 8.6, 15.5\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J = 6.3, 15.5\text{Hz}$), 2.75 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 5.62 (2H, s), 7.19-7.46 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$).

実施例 4 4

8-〔3-(2-カルボキシ-1-メチルエチル)-2,6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン（化合物 4 4）

実施例 4 3 の方法に準じて得られる 8-〔2,6-ジクロロ-3-(2-メトキシカルボニル-1-メチルエチル)ベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン（7.20g, 17.2mmol）をメタノール（100ml）に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液（10ml）を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を半分の体積まで濃縮し、氷冷下、反応液を4N塩酸にてpH4に調整した。析出した固体をろ別し、メタノールにて再結晶し、標記化合物（6.12g, 15.1mmol, 88%）を得た。なお、化合物 4 3 から同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.23 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.50-2.67 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.65-3.72 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.41 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, br), 7.17 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.55-7.66 (3H, m), 8.57 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

実施例 4 5

8-〔2,6-ジクロロ-3-(2-メトキシカルボニル-1-メチルエチル)-5-ニトロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン（化合物 4 5）

実施例 4 3 と同様な方法によって、参考例 8 で得られた 3-(2,4-ジクロロ-3-メチル-5-ニトロフェニル)ブタン酸メチル（840mg, 2.75mmol）より、標記化合物（590mg, 1.27mmol, 64%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.53-2.69 (1H, m), 2.69-2.77 (1H, m), 2.75 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.86-3.95 (1H, m), 5.72 (1H, d, $J = 11.9\text{Hz}$), 5.73 (1H, d, $J = 11.9\text{Hz}$), 7.25-7.49 (4H, m), 7.73 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

実施例 4 6

8- [3- (2-カルボキシ-1-エチルメチル) - 2, 6-ジクロロ-5-ニトロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 4 6)

実施例 4 4 と同様な方法によって、実施例 4 5 で得られた 8- [2, 6-ジクロロ-3- (2-メトキシカルボニル-1-メチルエチル) - 5-ニトロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (100mg, 0.28mmol) より、標記化合物 (60mg, 0.13mmol, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.09-2.30 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 5.57 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.22-7.51 (4H, m), 7.77 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

実施例 4 7

8- [2, 6-ジクロロ-3- (2-エトキシカルボニル-1-フェニルエチル) ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 4 7)

実施例 4 3 と同様な方法によって、参考例 1 7 で得られた 3- (2, 4-ジクロロ-3-メチルフェニル) - 3-フェニルプロピオン酸エチル (1.27g, 3.77mmol) より標記化合物 (670mg, 1.36mmol, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.03 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.05 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 5.11 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 5.62 (2H, s), 7.19-7.46 (11H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

実施例 4 8

8- [3- (2-カルボキシ-1-フェニルエチル) - 2, 6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (化合物 4 8)

実施例 4 4 と同様な方法によって、実施例 4 7 で得られた 8- [2, 6-ジクロロ-3- (2-エトキシカルボニル-1-フェニルエチル) ベンジルオキシ] - 2-メチルキノリン (670mg, 1.36mmol) より、標記化合物 (490mg, 1.05mmol, 77%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.76 (3H, s), 2.83 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 2.88 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.08 (1H, dd, $J = 5.9, 10.4\text{Hz}$), 5.47 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.09-7.48 (11H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

実施例 4 9

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 4 9)

実施例 4 3 の方法に準じて得られる 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (2 - メトキシカルボニル - 1 - メチルエチル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (270mg, 0.65mmol) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (50mg, 1.30mmol) を加え、室温にて攪拌した。反応が終了したことを 2 時間後に確認した後、氷冷下、無水硫酸マグネシウムを加え、セライトを通じてろ過した。減圧下に溶媒留去することにより、標記化合物 (172mg, 0.44mmol, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.26 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.78-1.90 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.53-3.62 (3H, m), 5.63 (2H, s), 7.20-7.41 (6H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

実施例 5 0

8 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチルプロピル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 5 0)

参考例 1 4 で得られた 8 - [3 - [3 - アジド - 1 - メチルプロピル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (50mg, 0.12mmol) を酢酸エチル (5ml) に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン (47mg, 0.18mmol)、水 (0.02ml, 1.20mmol) を加え、80℃にて 2 時間半攪拌した。反応液を水で希釈し、氷冷下、4N 塩化水素酢酸エチル溶液を反応系内が酸性になるまで加えた。水層を氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去することにより、標記化合物 (40mg, 0.10mmol, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.23 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.70-1.83 (2H, m), 2.63-2.73

(2H, m), 2.74 (3H, s), 3.44-3.48 (1H, m), 5.64 (2H, s), 7.21-7.45 (6H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

実施例 5 1 および 6 0

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 5 1) および

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 6 0)

参考例 2 と同様な方法によって、参考例 7 で得られた 8 - (3 - アセチル - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ) - 2 - メチルキノリン (1g, 2.78mmol) より標記化合物の E および Z 体の混合物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) により分離し、標記化合物の E 体 (557mg, 1.29mmol, 46%) および、Z 体 (481mg, 1.12mmol, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): (E) 1.10 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.17 (3H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 2.74 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J = 18.3\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J = 18.3\text{Hz}$), 6.01 (1H, q, $J = 1.3\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.24-7.44 (5H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$). (Z) 1.26 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.16 (3H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 2.75 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J = 18.3\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J = 18.3\text{Hz}$), 5.83 (1H, q, $J = 1.3\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.24-7.44 (5H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

実施例 5 2

8 - {3 - [(2 E) - 2 - カルボキシー - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (化合物 5 2)

実施例 4 4 と同様な方法によって、実施例 5 1 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (5.00g, 11.6mmol) より標記化合物 (1.88g, 4.67mmol, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 2.74 (3H, s), 5.54 (2H, s), 5.64 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.13-7.50 (5H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

実施例 5 3

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 5 3)

実施例 6 2 と同様な方法によって、実施例 5 1 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (2.08g, 4.84mmol) より、標記化合物 (1.70g, 4.38mmol, 90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (3H, s), 2.74 (3H, s), 4.3-4.4 (2H, m), 5.58 (2H, s), 5.6-5.7 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.2-7.4 (5H, m), 7.4-7.5 (1H, m).

実施例 5 4

8 - { 3 - [(2 E) - 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 5 4)

実施例 6 3 と同様に、参考例 1 2 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 3 - フタルイミド - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (1.47g, 2.84mmol) より、標記化合物 (0.19g, 0.491mmol, 17%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.98 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.53 (1H, d, J = 6.9Hz), 5.5-5.6 (1H, m), 5.60 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.1-7.5 (5H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.6Hz).

実施例 5 5 および 6 4

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(Z E) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - フェニルビニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 5 5 および 6 4)

参考例 2 と同様な方法によって、参考例 1 6 で得られた 8 - (3 - ベンゾイル - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ) - 2 - メチルキノリン (6.98g, 16.5mmol) より立体異性体混合物として標記化合物 (7.33g, 14.9mmol, 90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (3H×2/3, t, J = 7.4Hz), 1.26 (3H×1/3, t, J = 7.4Hz), 2.73 (3H×2/3, s), 2.75 (3H×1/3, s), 4.06 (2H×2/3, q, J = 7.4Hz), 4.12 (2H×1/3, q, J = 7.4Hz), 5.69 (1H×2/3, s), 5.70 (1H×1/3, s), 6.07 (1H×1/3, s), 6.55 (1H×2/3, s), 7.11-7.64 (10H, m), 7.80-7.81 (1H, m),

7.83–8.02 (1H, m).

実施例 5 6

8 – [2, 6 –ジクロロ – 3 – [(2 E) – 2 –メトキシカルボニル – 1 –フェニルビニル] ベンジルオキシ] – 2 –メチルキノリン

参考例 5 と同様な方法によって、実施例 5 7 で得られた 8 – { 3 – [(2 E) – 2 –カルボキシ – 1 –フェニルビニル] – 2, 6 –ジクロロベンジルオキシ} – 2 –メチルキノリン (1.22g, 2.63mmol) より、標記化合物 (840mg, 1.76mmol, 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.73 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.23–7.43 (10H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.6Hz).

実施例 5 7 および 6 6

8 – { 3 – [(2 E) – 2 –カルボキシ – 1 –フェニルビニル] – 2, 6 –ジクロロベンジルオキシ} – 2 –メチルキノリン (化合物 5 7) および

8 – { 3 – [(2 Z) – 2 –カルボキシ – 1 –フェニルビニル] – 2, 6 –ジクロロベンジルオキシ} – 2 –メチルキノリン (化合物 6 6)

実施例 4 4 と同様な方法によって、実施例 5 5 および 6 4 で得られた 8 – { 2, 6 –ジクロロ – 3 – [(2 E) – 2 –エトキシカルボニル – 1 –フェニルビニル] ベンジルオキシ} – 2 –メチルキノリン (7.33g, 14.9mmol) より、標記化合物の混合物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) により分離し E 体 (2.10g, 4.54mmol, 30%) および Z 体 (670mg, 1.45mmol, 10%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): (E) 2.51 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.54–7.70 (12H, m), (Z) 2.51 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.24–7.42 (12H, m).

実施例 5 8

8 – { 2, 6 –ジクロロ – 3 – [(2 E) – 3 –ヒドロキシ – 1 –フェニル – 1 –プロペニル] ベンジルオキシ} – 2 –メチルキノリン (化合物 5 8)

実施例 6 2 と同様な方法によって、実施例 6 5 で得られた 8 – { 2, 6 –ジクロロ – 3 – [(2 E) – 2 –メトキシカルボニル – 1 –フェニルビニル] ベンジルオキ

シ} - 2 - メチルキノリン (800mg, 1.68mmol) より、標記化合物 (753mg, 1.68mmol, 100%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 4.03 (1H, d, J = 6.9Hz), 4.05 (1H, d, J = 6.9Hz), 5.67 (2H, s), 6.44 (1H, t, J = 6.9Hz), 7.14-7.47 (11H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4Hz).

実施例 5 9

8 - { 3 - [(2 E) - 3 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 5 9)

実施例 6 3 と同様な方法によって、参考例 1 1 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 3 - フタルイミド - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (390mg, 0.67mmol) より、標記化合物 (220mg, 0.49mmol, 73%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.74 (3H, s), 3.20 (1H, dd, J = 2.6, 7.0Hz), 3.23 (1H, dd, J = 3.0, 7.0Hz), 5.64 (1H, d, J = 10.9Hz), 5.70 (1H, d, J = 10.9Hz), 6.35 (1H, t, J = 7.0Hz), 7.13-7.42 (11H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.3Hz).

実施例 6 1

8 - { 3 - [(2 Z) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 6 1)

実施例 4 4 と同様な方法によって、実施例 6 0 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル] ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (5.00g, 11.6mmol) より標記化合物 (1.88g, 4.67mmol, 40%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 2.75 (3H, s), 5.53 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.13-7.50 (5H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.6Hz).

実施例 6 2

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 6 2)

以下の反応はアルゴン雰囲気下で行った。実施例 6 0 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル] ベンジルオキシ

シ] - 2 - メチルキノリン (8.61g, 20.0mmol) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、-17℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95M ヘキサン溶液, 63.0ml) を滴下し、同温で 80 分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (19.0ml) を滴下し室温まで昇温した。ジエチルエーテル、無水硫酸マグネシウムを加えセライトを通じてろ過した。減圧下に溶媒留去することにより、標記化合物 (6.39g, 16.4mmol, 82%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 5.63 (2H, s), 5.81 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz).

実施例 6 3

8 - { 3 - [(2 Z) - 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 6 3)

参考例 11 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 3 - フタルイミド - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (5.09g, 9.84mmol) をエタノール (100ml) に溶解し、ヒドラジン - 水和物 (1.27ml, 26.2mmol) を加え 2.5 時間加熱還流した。反応物をろ過し溶媒留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えジクロロメタンで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去することにより、標記化合物 (3.91g, 10.1mmol, 100%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.98 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 5.64 (2H, s), 5.6-5.7 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.3Hz).

実施例 6 5

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 2 - メトキシカルボニル - 1 - フェニルビニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (化合物 6 5)

参考例 5 と同様な方法にて、実施例 6 6 で得られた 8 - { 3 - [(2 Z) - 2 - カルボキシ - 1 - フェニルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (350mg, 0.76mmol) より、標記化合物 (347mg, 0.73mmol, 96%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.73 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.08 (1H, s),

7.19-7.43 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.4Hz).

実施例 6 7

8 - [3 - (2 - シアノ - 1 - ピロリル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 6 7)

実施例 4 3 と同様な方法によって、参考例 2 1 で得られた 1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - シアノピロール (11.7g, 46.6mmol) より標記化合物 (15.6g, 37.5mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.75 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 3.0, 4.0Hz), 6.98-7.01 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.38-7.54 (4H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.6Hz).

実施例 6 8

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (2 - ホルミル - 1 - ピロリル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 6 8)

実施例 6 2 と同様な方法によって、実施例 6 7 で得られた 8 - [3 - (2 - シアノ - 1 - ピロリル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (11.3g, 27.7mmol) より標記化合物 (5.22g, 12.7mmol, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.75 (3H, s), 5.63 (1H, d, J = 10.9Hz), 5.69 (1H, d, J = 10.9Hz), 6.46 (1H, dd, J = 3.0, 4.0Hz), 6.98 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 1.7, 4.0Hz), 7.27-7.48 (6H, m), 7.38-7.54 (4H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.52 (1H, s).

実施例 6 9

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (3 - ホルミル - 1 - ピロリル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 6 9)

欧州特許出願公開 EP622361 号に記載されている 8 - (3 - アミノ - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ) - 2 - メチルキノリン (628mg, 1.88mmol) を酢酸 (20ml) に溶解し、2, 5 - ジメトキシ - 3 - テトラヒドロフランカルボアルデヒド (0.4ml, 2.82mmol) を加え、加熱還流下攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =

2:1) にて精製し、標記化合物 (276mg, 0.67mmol, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.72 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.27-7.51 (7H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 9.84 (1H, s).

実施例 7 0

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 3 - [3 - (3 - ニトロフェニル) ウレイド] プロピル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7 0)

実施例 9 と同様の方法により、実施例 5 0 で得られた 8 - [3 - (3 - アミノ - 1 - メチルプロピル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (400mg, 1.03mmol) と 3 - ニトロイソシアネート (200mg, 1.22mmol) より、標記化合物 (493mg, 0.91mmol, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.30 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.65-1.78 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.95-3.18 (1H, m), 3.44-3.68 (2H, m), 5.36-5.42 (1H, m), 5.58-5.67 (1H, m), 7.10-7.66 (9H, m), 8.09-8.20 (2H, m), 9.33 (1H, br).

実施例 7 1

8 - [3 - {3 - [3 - (3 - アミノフェニル) ウレイド] - 1 - メチルプロピル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7 1)

実施例 7 と同様の方法により、実施例 7 0 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 3 - [3 - (3 - ニトロフェニル) ウレイド] プロピル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (300mg, 0.54mmol) より、標記化合物 (280mg, 0.53mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.27 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.69-2.01 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.98-3.47 (3H, m), 5.51-5.61 (2H, m), 5.79 (1H, br), 6.25 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.86-6.94 (2H, m), 7.23-7.31 (3H, m), 7.47 (2H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.10-8.30 (2H, m).

実施例 7 2

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 3 - [3 - (3 - ニコチノイルアミノフェニル) ウレイド] プロピル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7 2)

実施例 1 8 と同様の方法により、実施例 7 1 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ -

3-[4-[(3-アミノフェニル)ウレイド]-ブチル-2-イル]ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (140mg, 0.27mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (50mg, 0.28mmol) より、標記化合物 (124mg, 0.20mmol, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.10 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.89 (2H, br), 2.00-2.20 (1H, br), 2.46 (3H, s), 3.18 (2H, br), 5.45 (2H, m), 5.79 (1H, br), 2.20 (1H, br), 3.18 (2H, br), 5.45 (2H, br), 5.74 (2H, br), 5.74 (2H, br), 6.97-7.53 (10H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.47 (1H, br)

実施例 7 3

8-[3-{3-[3-(4-アミノベンジル)ウレイド]-1-メチルプロピル}-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 7 3)

実施例 5 0 で得られた 8-[3-(3-アミノ-1-メチルプロピル)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (700mg, 1.80mmol) をテトラヒドロフラン (7ml) に溶解し、N, N'-カルボジイミダゾール (290mg, 1.80mmol) を加え、60 °C にて 1 時間攪拌した。その後 4-アミノベンジルアミン (220mg, 1.80mmol) を加え、60 °C にて 40 分間攪拌した。反応液を塩化メチレンにて希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30:1) にて精製し、標記化合物 (934mg, 1.74mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.22 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.66-1.79 (1H, m), 1.94-2.12 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.97-3.12 (1H, m), 3.22-3.46 (2H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 6.4, 16.3\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J = 6.4, 16.3\text{Hz}$), 5.00 (1H, br), 5.32 (1H, dd, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.86 (1H, br), 6.39 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.13-7.64 (6H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

実施例 7 4

8-[2,6-ジクロロ-3-{1-メチル-3-[3-(4-ニコチノイルアミノベンジル)ウレイド]プロピル}ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (化合物 7 4)

実施例 18 と同様の方法により、実施例 73 で得られた 8 - [3 - {3 - [3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルプロピル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (200mg, 0.37mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (70mg, 0.39mmol) より、標記化合物 (184mg, 0.29mmol, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.99 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.62-1.64 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.05-3.12 (2H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 5.0, 15.8\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J = 5.0, 15.8\text{Hz}$), 5.49-5.54 (2H, m), 5.66 (1H, br), 6.84-6.94 (4H, m), 7.18-7.49 (7H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.55-8.60 (2H, m), 9.22 (1H, s), 10.45 (1H, s).

実施例 7 5

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {3 - [3 - (4 - イソニコチノイルアミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルプロピル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7 5)

実施例 18 と同様の方法により、実施例 73 で得られた 8 - [3 - {3 - [3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルプロピル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (200mg, 0.37mmol) と塩化イソニコチニル塩酸塩 (100mg, 0.56mmol) より、標記化合物 (182mg, 0.43mmol, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.01 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.55-1.70 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.05-3.18 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.18-4.20 (1H, m), 5.49-5.60 (2H, m), 5.80 (1H, br), 6.88 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20-7.55 (12H, m), 7.96 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$).

実施例 7 6

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 3 - [(4 - ニコチノイルアミノシンナモイル) アミノ] プロピル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7 6)

実施例 18 と同様の方法により、実施例 19 で得られた 8 - [3 - {3 - [(4 - アミノシンナモイル) アミノ] - 1 - メチルプロピル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (200mg, 0.37mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (100mg, 0.56mmol) より、標記化合物 (183mg, 0.29mmol, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.11 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.75-1.88 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.12-3.28 (2H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 7.05 (2H, s), 7.24-7.56 (9H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 9.22 (1H, s), 10.61 (1H, s).

実施例 77

8- [2, 6-ジクロロ-3- {3- [(4-イソニコチノイルアミノシンナモイル) アミノ] -1-メチルプロピル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 77)

実施例 18 と同様の方法により、実施例 19 で得られた 8- [3- {3- [(4-アミノシンナモイル) アミノ] -1-メチルプロピル] -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (200mg, 0.37mmol) と塩化イソニコチニル塩酸塩 (100mg, 0.56mmol) より、標記化合物 (157mg, 0.25mmol, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.03 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.60-1.76 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.03-3.22 (2H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 5.45-5.60 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.20-7.68 (8H, m), 8.05-8.20 (4H, m), 8.59 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$).

実施例 78

8- [2, 6-ジクロロ-3- {1-メチル-2- [3- (3-ニトロベンジル) ウレイド] エチル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 78)

実施例 37 と同様の方法により、実施例 44 で得られた 8- [3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (2.00g, 4.95mmol) と 3-ニトロベンジルアミン (1.03g, 5.45mmol) より、標記化合物 (1.95g, 3.51mmol, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 3.22-3.35 (2H, m), 3.49-3.62 (2H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J = 5.9, 11.7\text{Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J = 5.9, 11.7\text{Hz}$), 5.39 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.97 (1H, br), 6.62 (1H, br), 7.05-7.48 (8H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

実施例 7 9

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (3 - アミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 7 9)

実施例 7 と同様の方法により、実施例 7 8 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - [3 - (3 - ニトロベンジル) ウレイド] エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (100mg, 0.18mmol) より、標記化合物 (94mg, 0.18mmol, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.43 (3H, s), 3.19-3.23 (1H, m), 3.42-3.58 (1H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.78 (1H, br), 6.13 (1H, br), 6.41-6.53 (3H, m), 6.84-6.98 (1H, m), 7.07-7.65 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 8 0

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - [3 - (3 - ニコチノイルアミノベンジル) ウレイド] エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 0)

実施例 1 8 と同様の方法により、実施例 7 9 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (3 - アミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (300mg, 0.55mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (110mg, 0.62mmol) より、標記化合物 (289mg, 0.47mmol, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.25 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.53 (3H, s), 3.42-3.58 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, s), 4.36 (1H, dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz), 5.67 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.34 (1H, br), 7.18-7.73 (10H, m), 5.74 (2H, br), 8.05 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 9.27 (1H, s).

実施例 8 1

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - [3 - (2 - フェニルエチル) ウレイド] エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 1)

実施例 37 と同様の方法により、実施例 44 で得られた 8-〔3-(2-カルボキシー-1-メチルエチル)-2,6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (340mg, 0.84mmol) とフェネチルアミン (110mg, 0.92mmol) より、標記化合物 (512mg, 0.76mmol, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.49 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.18-3.58 (4H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 5.43 (2H, s), 5.85 (1H, br), 6.02 (1H, br), 6.99-7.52 (11H, m), 8.05-8.17 (1H, m).

実施例 82

8-〔3-{2-{3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]ウレイド}-1-メチルエチル}-2,6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (化合物 82)

実施例 37 と同様の方法により、実施例 44 で得られた 8-〔3-(2-カルボキシー-1-メチルエチル)-2,6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 4-アミノフェネチルアミン (0.18ml, 1.36mmol) より、標記化合物 (589mg, 1.09mmol, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.53 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.12-3.65 (5H, m), 5.36-5.47 (2H, m), 6.46 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.76-6.95 (2H, br), 6.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.00-7.51 (5H, m), 7.97-8.10 (2H, m).

実施例 83

8-〔2,6-ジクロロ-3-{1-メチル-2-{3-[2-(4-ニコチノイルアミノフェニル)エチル]ウレイド}エチル}ベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (化合物 83)

実施例 18 と同様の方法により、実施例 82 で得られた 8-〔3-{2-{3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]ウレイド}-1-メチルエチル}-2,6-ジクロロベンジルオキシ〕-2-メチルキノリン (200mg, 0.37mmol) と塩化ニコチニル塩酸塩 (70mg, 0.39mmol) より、標記化合物 (203mg, 0.32mmol, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.95-3.22 (3H, m), 3.32-3.46 (2H, m), 5.41-5.58 (3H, m), 5.85 (1H, br),

7.00 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.10-7.32 (7H, m), 7.50-7.70 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$),
8.57 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 9.28 (1H, br).

実施例 8 4

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (4 - イソニコチノイルアミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 4)

実施例 1 8 と同様の方法により、実施例 3 7 で得られた 8 - [3 - {2 - [3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (500mg, 0.96mmol) と塩化イソニコチニル塩酸塩 (350mg, 1.97mmol) より、標記化合物 (205mg, 0.33mmol, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.07 (3H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 3.40-3.58 (2H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 4.19 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.73 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 6.95-7.74 (13H, m), 8.13 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 10.67 (1H, s).

実施例 8 5

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 5)

実施例 3 7 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3 - (2 - カルボキシー - 1 - メチルエチル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 3 - アミノ安息香酸エチル (220mg, 1.33mmol) より、標記化合物 (626mg, 1.10mmol, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.10 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.62 (3H, br), 3.26-3.35 (1H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.18 (1H, br), 6.79 (1H, br), 7.05 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.32-7.65 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.12-8.19 (1H, m), 8.84 (1H, s).

実施例 8 6

8 - [3 - {2 - [3 - (3 - カルボキシフェニル) ウレイド] - 1 - メチルエチル}

ル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 6)

実施例 4 4 と同様の方法により、実施例 8 5 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) より、標記化合物 (626mg, 1.10mmol, 89%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25 (3H, d, J = 6.4Hz), 2.68 (3H, s), 3.10-3.65 (3H, m), 5.49 (2H, s), 6.35 (1H, br), 7.26-7.58 (7H, m), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, br), 8.79 (1H, s).

実施例 8 7

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 7)

実施例 3 7 と同様の方法により、実施例 4 4 で得られた 8 - [3 - (2 - カルボキシ - 1 - メチルエチル) - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 4 - アミノ安息香酸エチル (220mg, 1.33mmol) より、標記化合物 (497mg, 0.88mmol, 71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (3H, d, J = 6.4Hz), 1.36 (3H, t, J = 6.4Hz), 2.57 (3H, br), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.4Hz), 5.33 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.45 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.13 (1H, br), 6.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.20-7.55 (2H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.9Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.4Hz), 9.00 (1H, br).

実施例 8 8

8 - [3 - {2 - [3 - (4 - カルボキシフェニル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 8 8)

実施例 4 4 と同様の方法により、実施例 8 5 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {2 - [3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレイド] - 1 - メチルエチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (360mg, 0.64mmol) より、標記化合物 (268mg, 0.49mmol, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.26 (3H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.76 (3H, s), 3.35-3.54 (3H, m), 5.45 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.49 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.58 (1H, br), 7.16 (1H, br), 7.27 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.47-7.76 (6H, m), 7.84 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.41 (1H, br), 9.14 (1H, br).

実施例 89

8- [2, 6-ジクロロ-3- {1-メチル-2- {3- [3- (N-フェニルカルバモイル) フェニル] ウレイド} エチル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 89)

実施例 37 と同様の方法により、実施例 44 で得られた 8- [3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (500mg, 1.24mmol) と 3-フェニルカルバモイルアニリン (290mg, 1.36mmol) より、標記化合物 (385mg, 0.63mmol, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 3.18-3.30 (2H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 5.45 (2H, s), 5.88 (1H, br), 6.98-7.67 (14H, m), 7.78 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

実施例 90

8- [2, 6-ジクロロ-3- {1-メチル-2- [3- (3-ニコチノイルアミノフェニル) ウレイド] エチル} ベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (化合物 90)

実施例 37 と同様の方法により、実施例 44 で得られた 8- [3- (2-カルボキシ-1-メチルエチル) -2, 6-ジクロロベンジルオキシ] -2-メチルキノリン (300mg, 0.74mmol) と 3-ニコチノイルアミノアニリン (174mg, 0.82mmol) より、標記化合物 (320mg, 0.52mmol, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.06 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.39 (3H, s), 3.22-3.56 (3H, m), 5.40 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.48 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, br), 6.88 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.03-7.07 (3H, m), 7.21-7.31 (3H, m), 7.46-7.62 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.35-8.37 (2H, m), 8.59 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 9.26 (1H, s), 10.51 (1H, br).

実施例 91

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - {1 - メチル - 2 - {3 - {4 - [N - (3 - ピリジ
ル) カルバモイル] フェニル} ウレイド} エチル} ベンジルオキシ] - 2 - メチル
キノリン (化合物 9 1)

実施例 8 8 で得られた 8 - [3 - {2 - [3 - (4 - カルボキシフェニル) ウレ
イド] - 1 - メチルエチル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノ
リン (200mg, 0.37mmol) をジクロロメタン (2ml) とピリジン (0.1ml) に溶解し、
氷冷下、塩化チオニル (0.11ml, 1.48mmol) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反
応液を減圧下濃縮後、残渣をジクロロメタン (2ml) に溶解し、トリエチルアミン
(0.12ml, 0.89mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (5mg, 0.04mmol) を加え、12
時間攪拌した。反応液を塩化メチレンにて希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層
を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (クロロホルム/メタノール=25:1) にて精製し、標記化合物 (119mg,
0.19mmol, 52%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.00 (3H, d, J = 4.9Hz), 2.38 (3H, s), 3.20-3.25 (2H,
m), 3.43-3.52 (1H, m), 5.31 (1H, d, J = 9.8Hz), 5.41 (1H, d, J = 9.8 Hz),
5.89 (1H, br), 6.68-6.76 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.15-7.30 (5H,
m), 7.43-7.53 (2H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.6Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz),
8.24-8.27 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.88 (1H, br), 10.04 (1H, br).

実施例 9 2

8 - [3 - { (2 Z) - 2 - {N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] カ
ルバモイル} - 1 - メチルビニル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 -
メチルキノリン (化合物 9 2)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 6 1 で得られた 8 - {3 - [(2 Z)
- 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] -
2 - メチルキノリン (700mg, 1.74mmol) と (4 - アミノフェニル) エチルアミ
ン (0.34ml, 2.58mmol) より、標記化合物 (293mg, 0.57mmol, 33%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.07 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.73 (3H, s), 2.69-2.75
(2H, m), 3.31-3.48 (2H, m), 5.59 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.60 (2H, d,
J=8.4 Hz), 6.85 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.22-7.65

(4H, m), 8.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.05 (1H, br).

実施例 9 3

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 Z) - 1 - メチル - 2 - { N - [2 - (2 - ピリジル) エチル] カルバモイル} ビニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9 3)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 6 1 で得られた 8 - {3 - [(2 Z) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (1.00g, 2.48mmol) と 2 - (2 - アミノエチル) ピリジン (0.44ml, 3.68mmol) より、標記化合物 (335mg, 0.67mmol, 27%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.08 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.68 (3H, s), 3.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.73-3.80 (2H, m), 5.61 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.03-7.31 (2H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 8.01-8.04 (2H, m), 8.49-8.52 (2H, m).

実施例 9 4

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { (2 Z) - 1 - メチル - 2 - { N - {3 - [N - (3 - ピリジル) カルバモイル] フェニル} カルバモイル} ビニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9 4)

実施例 1 と同様の方法により、実施例 6 1 で得られた 8 - {3 - [(2 Z) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (400mg, 0.99mmol) と 3 - (3 - アミノベンゾイル) アミノピリジン (0.32g, 1.50mmol) より、標記化合物 (69mg, 0.16mmol, 16%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (3H, s), 2.76 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.76 (1H, br), 7.02-7.62 (10H, m), 7.74 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.93 (1H, br), 8.15-8.21 (2H, m), 8.39 (1H, s), 9.86 (1H, br).

実施例 9 5

8 - [3 - { (2 Z) - 2 - [N - (3 - アミノフェニル) カルバモイル] - 1 - メチルビニル} - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9 5)

実施例 8 と同様の方法により、実施例 61 で得られた 8 - { 3 - [(2 Z) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (1.00g, 2.49mmol) と 1, 3 - フェニレンジアミン (1.35g, 12.5mmol) より、標記化合物 (812mg, 1.67mmol, 67%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.01 (3H, s), 2.66 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.04 (1H, s), 7.02-7.08 (10H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz).

実施例 9 6

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { 2 - { N - { 3 - [N - (3 - ピリジル) カルバモイル] フェニル} アミノメチル} フェニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン

(化合物 9 6)

実施例 40 と同様な方法にて、実施例 99 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (2 - ホルミルフェニル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (198mg, 0.47mmol) と 3 - (3 - アミノベンゾイル) アミノピリジン (100mg, 0.47mmol) より、標記化合物 (161mg, 0.26mmol, 55%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 4.30 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.90-7.48 (14H, m), 7.97-8.09 (2H, m), 8.19-8.24 (1H, m), 8.45 (1H, s), 9.20 (1H, br).

実施例 9 7

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { 2 - { { 3 - { 3 - [N - (3 - ピリジル) カルバモイル] フェニル} ウレイド} メチル} フェニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9 7)

実施例 35 と同様な方法にて、実施例 101 で得られた 8 - { 3 - [2 - (アミノメチル) フェニル] - 2, 6 - ジクロロ - ベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (510mg, 1.20mmol) とフェニル・3 - N - (3 - ピリジル) カルバモイルフェニルカルバメート (400mg, 1.20mmol) より、標記化合物 (560mg, 0.85mmol, 71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 4.23-4.29 (1H, m), 4.43-4.55 (1H, m),

5.48 (1H, d, J=9.4 Hz), 5.60 (1H, d, J=9.4 Hz), 5.81 (1H, br), 7.01-7.40 (12H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.29 (1H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 8.58 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.95 (1H, br).

実施例 9 8

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - { 2 - { [3 - (3 - エトキシカルボニルフェニル) ウレイド] メチル} フェニル} ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9 8)

実施例 9 と同様な方法にて、実施例 1 0 1 で得られた 8 - { 3 - [2 - (アミノメチル) フェニル] - 2, 6 - ジクロロ - ベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (1.70g, 4.02mmol) と 3 - エトキシカルボニルイソシアネート (920mg, 4.81mmol) より、標記化合物 (940mg, 1.53mmol, 38%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.62 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.32-4.43 (2H, m), 5.45 (1H, d, J=9.4 Hz), 5.70 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.18-7.64 (12H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, br), 8.95 (1H, br).

実施例 9 9

8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (2 - ホルミルフェニル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (化合物 9 9)

参考例 2 4 で得られた 8 - { 3 - [2 - (ジブロモメチル) フェニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ} - 2 - メチルキノリン (2.97g, 5.25mmol) をモルホリン (90ml) に溶解し、90℃にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) にて精製し、標記化合物 (1.21g, 2.89mmol, 55%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.76 (3H, s), 5.68 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.10-7.88 (9H, m), 8.02 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.79 (1H, s).

実施例 1 0 0

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ベンジル

オキシ}-2-メチルキノリン (化合物100)

実施例99で得られた8-[2,6-ジクロロ-3-(2-ホルミルフェニル)ベンジルオキシ]-2-メチルキノリン (640mg, 1.52mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (60mg, 1.59mmol) を加え30分間攪拌した。反応液にアセトン (5ml) を加え、10分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、標記化合物 (630mg, 1.49mmol, 98%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.75 (3H, s), 4.42 (1H, d, J=12.4 Hz), 4.48 (1H, d, J=12.4 Hz), 5.64 (1H, d, J=10.4 Hz), 5.70 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.11-7.48 (9H, m), 7.56 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz).

実施例101

8-{3-[2-(アミノメチル)フェニル]-2,6-ジクロロベンジルオキシ}-2-メチルキノリン (化合物101)

実施例63と同様の方法により、参考例25で得られた8-{2,6-ジクロロ-3-[2-(フタルイミドメチル)フェニル]ベンジルオキシ}-2-メチルキノリン (221mg, 0.40mmol) より、標記化合物 (120mg, 0.28mmol, 71%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.74 (3H, s), 3.63 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.70 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.65 (1H, d, J=10.4 Hz), 5.69 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J=1.1, 7.4 Hz), 7.18-7.44 (8H, m), 7.53 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz).

参考例1

2,4-ジクロロ-3-メチルアセトフェノン

無水酢酸 (5mL, 106mmol) を2,6-ジクロロトルエン (30mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (35.3g, 265mmol) を加え、110℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、これをクロロホルムにて3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) にて精製し、淡黄色オイルとして標記化合物 (69.2g,

246mmol, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 2

3-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)-2-ブテン酸エチル

以下の反応はアルゴン雰囲気下で行った。水素化ナトリウム (オイル中重量比 60%, 11.8g, 295mmol) をテトラヒドロフラン (300mL) に懸濁し、氷冷下ジエチルホスホ酢酸エチル (59.1mL, 295mmol) を 15 分間かけて加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下に参考例 1 で得られた 2,4-ジクロロ-3-メチルアセトフェノン (50g, 246mmol) のテトラヒドロフラン (300mL) 溶液を 20 分間かけて加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) にて精製し、淡黄色オイルの E/Z 混合物 (E:Z=1.7:1) として標記化合物 (69.2g, 246mmol, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): (E) 1.31 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.49 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.79 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$); (Z) 1.09 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.99 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 3

3-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)ブタン酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)-2-ブテン酸エチル (67.3g, 246mmol) と塩化ニッケル (13.5g, 49.3mmol) をメタノール (600mL) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (18.6g, 493mmol) を徐々に加え、0℃にて 30 分間、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、水層を酢酸エチルにて 1 回抽出した。水層をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルにて 2 回抽出した。すべての有機層を合わせ、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（ヘキサン/酢酸エチル＝5:1）にて精製し、無色オイルとして標記化合物（64.4g, 234mmol, 95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.20 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.27 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.49 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 8.6, 15.2\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J = 6.6, 15.2\text{Hz}$), 3.77-3.85 (1H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 4

3-（2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル）ブタン酸

参考例 1 と同様な方法にて、2,6-ジクロロトルエン（100ml, 779mmol）と γ -ブチロラクトン（25ml, 325mmol）より標記化合物（10.4g, 42.1mmol, 13%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.30 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.50 (3H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.73 (1H, dd, $J = 8.6, 15.2\text{Hz}$), 3.77-3.85 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 5

3-（2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル）ブタン酸メチル

参考例 4 で得られた 3-（2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル）ブタン酸（23.0g, 93.1mmol）をメタノール（300ml）に溶解し、 -20°C にて塩化チオニル（20ml, 274mmol）を加え、そのまま 30 分間攪拌した。室温にて 12 時間攪拌したのち、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝5:1）にて精製し、淡黄色不定形固体として標記化合物（8.36g, 32.0mmol, 34%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.27 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.49 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 8.6, 15.2\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J = 6.6, 15.2\text{Hz}$), 3.65 (3H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 6

3-ブロモメチル-2,4-ジクロロアセトフェノン

実施例 43 において 3-（3-ブロモメチル-2,4-ジクロロフェニル）ブタン酸エチルを得たのと同様な方法によって、参考例 1 で得られた 2,4-ジクロロ-3

ーメチルアセトフェノン (100g, 492mmol) より標記化合物 (132g, 468mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.62 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 7

8- (3-アセチル-2,6-ジクロロベンジルオキシ) -2-メチルキノリン

実施例 43 と同様な方法にて、参考例 6 で得られた 3-ブロモメチル-2,4-ジクロロアセトフェノン (50g, 177mmol) より標記化合物 (60.5g, 168mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.64 (3H, s), 2.75 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.24-7.47 (6H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

参考例 8

3- (2,4-ジクロロ-3-メチル-5-ニトロフェニル) ブタン酸メチル

3- (2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル) ブタン酸 (200mg, 0.81mmol) を濃硫酸 (2ml) に溶解し、氷冷下、発煙硝酸 (0.2ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、ニトロ体を得た。この化合物は更なる精製を行うことなく次の反応に用いた。

参考例 5 と同様な方法にて、得られたニトロ体より、標記化合物 (240mg, 0.81mmol, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.32 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J = 7.9, 16.2\text{Hz}$), 2.60 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 7.9, 16.2\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 3.80-3.93 (1H, m), 7.55 (1H, s).

参考例 9

8- {3- [(2 Z) -3-クロロ-1-メチル-1-プロペニル] -2,6-ジクロロベンジルオキシ} -2-メチルキノリン

実施例 62 で得られた 8- {2,6-ジクロロ-3- [(2 Z) -4-ヒドロキシ-1-メチル-1-プロペニル] ベンジルオキシ} -2-メチルキノリン (6.39g, 16.4mmol)、トリフェニルホスフィン (4.76g, 18.1mmol) を四塩化炭素 (40ml) に

溶解し、5時間加熱還流した。室温に放冷後、水を加えジクロロメタンで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝3:1）に付し、標記化合物（5.05g, 12.4mmol, 76%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.04 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 2.75 (3H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 5.65 (2H, s), 5.79 (1H, dt, $J = 1.4, 7.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.2-7.5 (5H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

参考例 10

8 - { 3 - [(2 E) - 3 - クロロ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

参考例 9 と同様な方法によって、実施例 53 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (1.70g, 4.38mmol) より、標記化合物 (1.31g, 3.22mmol, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.60 (3H, s), 2.28 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.1-5.3 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.8-7.0 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

参考例 11

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 Z) - 3 - フタルイミド - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

参考例 9 で得られた 8 - { 3 - [(2 Z) - 3 - クロロ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (4.97g, 12.2mmol) をジメチルホルムアミド (60ml) に溶解し、氷冷下、フタルイミドカリウム (2.71g, 14.6mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加えジクロロメタンで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、得られた残留物をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、標記化合物 (5.33g, 10.3mmol, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.00 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 2.76 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 5.5-5.7 (1H, m), 5.65 (2H, s), 7.2-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

参考例 1 2

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 3 - フタルイミド - 1 - メチル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

参考例 1 1 と同様な方法によって、参考例 1 0 で得られた 8 - { 3 - [(2 E) - 3 - クロロ - 1 - メチル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (1.26g, 3.10mmol) より、標記化合物 (1.56g, 3.02mmol, 97%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.18 (3H, s), 2.73 (3H, s), 4.45 (2H, d, J = 7.3Hz), 5.48 (1H, dt, J = 1.5, 7.0Hz), 5.59 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.6Hz).

参考例 1 3

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [3 - p - トルエンスルホニルオキシ - 1 - メチルプロピル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

実施例 4 9 で得られた 8 - [2, 6 - ジクロロ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) ベンジルオキシ] - 2 - メチルキノリン (170mg, 0.44mmol) をピリジン (5ml) に溶解し、氷冷下、塩化 p - トルエンスルホン (84mg, 0.44mmol) を加え、50℃にて攪拌した。反応が終了したことを確認した後、反応液を飽和重曹水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去することにより、標記化合物 (90mg, 0.17mmol, 39%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (3H, d, J = 6.9Hz), 1.95-2.05 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 3.90-4.08 (2H, m), 5.60 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12-7.45 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4Hz).

参考例 1 4

8 - { 3 - [3 - アジド - 1 - メチルプロピル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

参考例 1 3 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [3 - p - トルエンスルホニルオキシ - 1 - メチルプロピル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (90mg,

0.17mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、氷冷下、アジ化ナトリウム (111mg, 4.40mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去することにより、標記化合物 (50mg, 0.12mmol, 71%) を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (3H, d, J = 6.9Hz), 1.77-1.97 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.18-3.26 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 5.65 (2H, s), 7.19-7.70 (6H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.3Hz).

参考例 15

2,4-ジクロロ-3-メチルベンゾフェノン

参考例1と同様な方法にて、無水安息香酸 (8.80g, 38.9mmol) と2,6-ジクロロトルエン (30mL) より、標記化合物 (5.85g, 22.2mmol, 57%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.53 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.2Hz).

参考例 16

8-(3-ベンゾイル-2,6-ジクロロベンジルオキシ)-2-メチルキノリン

実施例43と同様な方法によって、参考例15で得られた2,4-ジクロロ-3-メチルベンゾフェノン (4.75g, 17.9mmol) より標記化合物 (6.98g, 16.5mmol, 68%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.11-7.97 (10H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.9Hz).

参考例 17

3-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)-3-フェニルプロピオン酸エチル

参考例2と同様な方法によって、参考例15で得られた2,4-ジクロロ-3-メチルベンゾフェノン (1.0g, 3.77mmol) よりケイ皮酸誘導体を得、さらに参考例3と同様な方法にて得られたケイ皮酸誘導体より標記化合物 (1.27g, 3.77mmol, 100%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.13 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.46 (3H, s), 3.01 (2H, dd, J = 2.0, 7.9Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.06 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.25 (1H,

d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.17-7.64 (6H, m).

参考例 18

8 - { 3 - [(2 E) - 3 - クロロ - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

参考例 9 と同様な方法にて、実施例 58 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (753mg, 1.68mmol) より、標記化合物 (380mg, 0.88mmol, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.47 (3H, s), 3.87 (1H, dd, $J = 9.2, 11.6\text{Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J = 6.6, 11.6\text{Hz}$), 5.68 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 6.6, 11.6\text{Hz}$), 7.20-7.47 (11H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

参考例 19

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2 E) - 3 - フタルイミド - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

参考例 11 と同様な方法にて参考例 18 で得られた 8 - { 3 - [(2 E) - 3 - クロロ - 1 - フェニル - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (380mg, 0.88mmol) より、標記化合物 (399mg, 0.69mmol, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.74 (3H, s), 4.10 (1H, dd, $J = 8.4, 15.3\text{Hz}$), 4.33 (1H, dd, $J = 5.0, 15.3\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$), 5.71 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$), 6.24 (1H, dd, $J = 5.0, 8.4\text{Hz}$), 7.17-7.43 (10H, m), 7.50 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.71 (2H, dd, $J = 3.0, 5.4\text{Hz}$), 7.84 (2H, dd, $J = 3.0, 5.4\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

参考例 20

1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - ホルミルピロール

1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル) ピロール (21.9g, 97.1mmol) をジクロロメタン (300ml) に溶解し、 -15°C にて四塩化チタン (21.3ml, 194mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル (17.6ml, 194mmol) を加え攪拌した。その後 0°C ~ 室温に昇温して攪拌した。氷冷下、反応液を水酸化ナトリウム水溶液

にて塩基性にし、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10:1）にて精製し、標記化合物（8.67g, 34.1mmol, 32%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.53 (3H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 2.6, 4.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 1.7, 4.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

参考例 2 1

1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - シアノピロール

参考例 2 0 で得られた 1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - ホルミルピロール (13.4g, 52.7mmol) をギ酸 (150ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.50g, 79.1mmol) とギ酸ナトリウム (8.98g, 132mmol) を加え、加熱還流下攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10:1）にて精製し、標記化合物 (11.7g, 46.6mmol, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.57 (3H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 3.0, 4.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J = 1.7, 3.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J = 1.7, 4.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

参考例 2 2

2, 4 - ジクロロ - 2', 3 - メチルビフェニル

以下の反応はアルゴン雰囲気下にて行った。2, 6 - ジクロロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシトルエン (3.83g, 12.4mmol) をトルエン (90ml) に溶解し、2 - メチルフェニルボロン酸 (3.36g, 24.7mmol)、炭酸カリウム (2.60g, 18.8mmol) を加え、室温にて 15 分間攪拌したのち、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム (710mg, 0.61mmol) を加え、90℃にて 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）にて精製し、標記化合物 (3.09mg, 12.3mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.09 (3H, s), 2.53 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.10-7.62 (4H, m).

参考例 2 3

3-ブロモメチル-2'-ジブロモメチル-2,4-ジクロロビフェニル

参考例 2 2 で得られた 2,4-ジクロロ-2',3-メチルビフェニル (850mg, 2.38mmol) を四塩化炭素 (30ml) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (1.81g, 7.14mmol) と 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (195mg, 1.19mmol) を加え、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (1.15g, 1.98mmol, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.85 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=1.2$, 6.1 Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35-7.49 (2H, m), 7.52-7.77 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J=1.2$, 6.1 Hz).

参考例 2 4

8-{3-[2-(ジブロモメチル)フェニル]-2,6-ジクロロベンジルオキシ}-2-メチルキノリン

以下の反応はアルゴン雰囲気下で行った。8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (563mg, 3.54mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (オイル混合物、重量比 60%, 283mg, 7.08mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。これに参考例 2 3 で得られた 3-ブロモメチル-2'-ジブロモメチル-2,4-ジクロロビフェニル (1.15g, 3.36mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) にて加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1→5:1) にて精製し、標記化合物 (1.58g, 3.36mmol, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.80 (3H, s), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.73 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.37 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.23-7.55 (8H, m).

8.04-8.09 (2H, m).

参考例 25

8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [2 - (フタルイミドメチル) フェニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン

実施例 100 で得られた 8 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ベンジルオキシ } - 2 - メチルキノリン (580mg, 1.37mmol) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、氷冷下、フタルイミド (260mg, 1.77mmol) 、トリフェニルホスフィン (470mg, 1.79mmol) 、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.28ml, 1.78mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) にて精製し、標記化合物 (309mg, 0.56mmol, 41%) を得た。

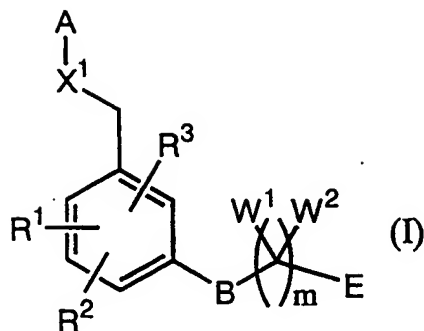
¹H-NMR (CDCl₃, DMSO - d₆) δ (ppm) : 2.73 (3H, s), 4.47 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.77 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.58 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.62 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.27-7.54 (7H, m), 7.67-7.85 (7H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz).

産業上の利用可能性

本発明によりブラジキニン拮抗活性を示し、アレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、すい炎、喘息、疼痛等のブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患の予防および／または治療に供されるベンゼン誘導体およびその薬理的に許容される塩が提供される。

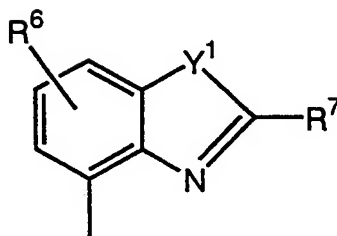
請求の範囲

(1) 一般式 (I)



〔式中、

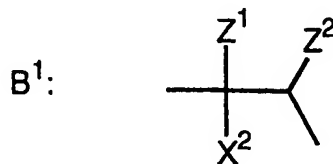
Aは、



〔式中、 R^6 は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、またはハロゲンを表し、 R^7 は水素または低級アルキルを表し、 Y^1 は $CH=CH$ または NR^8 （式中、 R^8 は水素、低級アルキル、低級アルカノイル、またはアロイルを表す。）を表す。〕を表す。

X^1 はO、S、または NR^9 （式中、 R^9 は水素、低級アルキル、低級アルカノイル、またはアロイルを表す。）を表す。

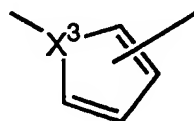
Bは次の式 B^1



〔式中、 X^2 は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環

基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、または $\text{CHZ}^3\text{R}^{10}$ （式中、 R^{10} は R^7 と同義であり、 Z^3 は水素を表すか Z^1 と一体となって結合を表す。）を表し、 Z^1 および Z^2 は共に水素を表すか、 Z^1 と Z^2 とが一体となって結合を表す。）または次の式 B^2

B^2 :



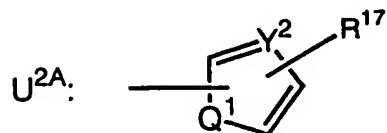
（式中、 X^3 はNまたは $\text{CH}=\text{C}$ を表す。）を表す。

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なって水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、ニトロ、または $\text{NR}^{11\text{A}}\text{R}^{12\text{A}}$ （式中、 $\text{R}^{11\text{A}}$ および $\text{R}^{12\text{A}}$ は同一または異なって R^7 と同義である。）を表す。

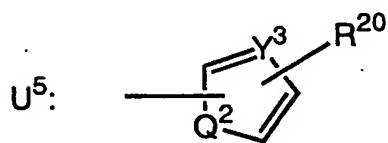
W^1 および W^2 は共に水素を表すか、 W^1 と W^2 とが一体となってOを表すか、 W^1 と W^2 がEと一体となってNを表す。

mは0～2の整数を表すが、Bが B^2 の時、mは1である。

Eは W^1 と W^2 と一体となってNを表すか、水素、 OR^{21} （式中、 R^{21} は水素、低級アルキル、または低級アルカノイルを表す。）、または NR^4R^5 〔式中、 R^4 は水素、低級アルキル、または低級アルカノイルを表す。 R^5 は水素または U^1U^2 〔式中、 U^1 は $(\text{CH}_2)_{n1}$ （式中、 $n1$ は0～3の整数を表す。）、 $\text{CONR}^{13}(\text{CH}_2)_{n2}$ （式中、 $n2$ は0～3の整数を表し、 R^{13} は R^7 と同義である。）、または COU^3 〔式中、 U^3 は $(\text{CH}_2)_{n3}$ （式中、 $n3$ は0～3の整数を表す。）または $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{n4}$ （式中、 $n4$ は0～3の整数を表す。）を表す。〕を表す。 U^2 は、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 〔式中、 R^{14} および R^{15} は同一もしくは異なって水素または低級アルキルを表すか、あるいは R^{14} および R^{15} が該窒素原子をはさんで、途中炭素以外の原子、例えばO、S、または $\text{NR}^{16\text{A}}$ （式中、 $\text{R}^{16\text{A}}$ は R^7 と同義である。）が含まれていてもよい3～8員環からなる含窒素複素環基を表す。〕または次の式 $\text{U}^{2\text{A}}$



(式中、 Y^2 はNまたはCHを、 Q^1 はO、S、 $CH=CH$ 、または NR^{18} (式中、 R^{18} は R^7 と同義であるかまたは U^1 との結合を表す。))を表す。 R^{17} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、ハロゲン、ニトロ、 $NR^{11B}R^{12B}$ (式中、 R^{11B} および R^{12B} は R^7 と同義である。)、 $O(CH_2)_pNR^{11C}R^{12C}$ (式中、 R^{11C} 、 R^{12C} は R^7 と同義であり、 p は0～5の整数を表す。)、または U^4U^5 (式中、 U^4 は、 $NHCO(CH_2)_{q1}$ (式中、 $q1$ は0～5の整数を表す。)、 $CONR^{19}(CH_2)_{q2}$ (式中、 R^{19} は R^7 と同義であり、 $q2$ は0～5の整数を表す。)、または $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}$ (式中、 X^4 はOまたはSを表し、 $q3$ は0～5の整数を表す。))を表す。 U^5 は次の式



(式中、 Y^3 および Q^2 はそれぞれ Y^{2A} および Q^1 と同義であり、 R^{20} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコシカルボニル、ハロゲン、ニトロ、または $NR^{11D}R^{12D}$ (式中、 R^{11D} および R^{12D} は R^7 と同義である。))を表す。)を表す。}を表す。}を表す。}を表す。》を表す。さらに R^4 および R^5 は該窒素原子をはさんで途中炭素原子以外のS、O、または NR^{16B} (式中、 R^{16B} は R^{16A} と同義である。))が含まれていてもよい3～8員環からなる含窒素複素環基を表す。)を表す。]で表されるベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(2) Eが NR^4R^5 (式中、 R^4 および R^5 は前記と同義である。)である請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(3) Eが水素または OR^{21} (式中、 R^{21} は前記と同義である。)であるか、 W^1

と W^2 と一体となってNである請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(4) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 X^3 がNであり、 W^1 と W^2 とEが一体となってNである請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(5) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 X^3 がNであり、 W^1 と W^2 が一体となってOであり、Eが水素である請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(6) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^{21} が水素である請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(7) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 および R^5 が水素である請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(8) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、 R^{21} が水素である請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(9) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、 R^{21} が低級アルキルである請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(10) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(11) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が COU^3 (式中、 U^3 は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(12) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(13) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、mが0であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(14) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 m が1であり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(15) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 が低級アルカノイルであり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(16) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が $CONR^{13}(CH_2)_{n2}$ (式中、 R^{13} および $n2$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(17) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が一体となつてOであり、 U^1 が $(CH_2)_{n1}$ ($n1$ は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(18) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 R^4 が水素であり、 U^1 が COU^3 (式中、 U^3 は前記と同義である。)である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(19) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 m が1であり、 R^4 および R^5 が水素である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(20) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 Z^1 および Z^2 が一体となつて結合であり、 Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が水素であり、 m が1であり、 R^4 および R^5 が水素である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(21) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 m が0であり、 R^4 および R^5 が水素である請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(22) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 Z^1 および Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が一体となつてOであり、 m が1であり、 R^{21} が水素である請求項3記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(23) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 Z^1 および Z^2 が一体となつて結合であり、 Z^3 が水素であり、 W^1 および W^2 が一体となつてOであり、 m が1で

あり、 R^{21} が水素である請求項3記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(24) Bが B^1 (B^1 は前記と同義である。)であり、 Z^1 および Z^3 が一体となって結合であり、 Z^2 が水素であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、mが1であり、 R^{21} が水素である請求項3記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(25) Bが B^2 (B^2 は前記と同義である。)であり、 X^2 が $CH=C$ であり、 W^1 および W^2 が一体となってOであり、Eが水素である請求項3記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(26) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 R^{17} が NH_2 である請求項10記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(27) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}U^5$ ($q1$ および U^5 は前記と同義である。)である請求項10記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(28) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}U^5$ (X^4 、 $q3$ 、および U^5 は前記と同義である。)である請求項10記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(29) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $CONH(CH_2)_{q2}U^5$ ($q2$ および U^5 は前記と同義である。)である請求項10記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(30) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 R^{17} がカルボキシである請求項10記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(31) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 R^{17} が NH_2 である請求項11記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(32) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}U^5$ (式中、 $q1$ および U^5 は前記と同義である。)である請求項11記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(33) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $NH(C=X^4)NH(CH_2)_{q3}U^5$ (X^4 、 $q3$ 、および U^5 は前記と同義である。)である請求項11記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(34) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 R^{17} がカルボキシであ

る請求項 1 1 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(35) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 R^{17} が NH_2 である請求項 1 2 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(36) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $NHCO(CH_2)_{q1}$
 U^5 (式中、 $q1$ および U^5 は前記と同義である。)である請求項 1 2 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(37) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 U^4 が $NH(C=X^4)$
 $NH(CH_2)_{q3}U^5$ (式中、 X^4 、 $q3$ 、および U^5 は前記と同義である。)である請求項 1 2 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(38) U^2 が U^{2A} (U^{2A} は前記と同義である。)であり、 R^{17} がカルボキシである請求項 1 2 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D215/26, 401/12, 401/14 // A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D215/26, 401/12, 401/14 // A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-2780, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), January 6, 1995 (06. 01. 95) & EP, 622361, A & US, 5708173, A	1-38
Y	WO, 97/07115, A1 (FOURNIER IND. & SANTE), February 27, 1997 (27. 02. 97) & EP, 787131, A	1-38
A	JP, 62-120365, A (Bayer AG.), June 1, 1987 (01. 06. 87) & EP, 224086, A & US, 5006534, A	1-38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search
May 13, 1998 (13. 05. 98)

Date of mailing of the international search report
May 26, 1998 (26. 05. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D215/26, 401/12, 401/14//A61K31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D215/26, 401/12, 401/14//A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)、WPI/L (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 7-2780, A (藤沢薬品工業株式会社)、6. 1月. 1995 (06. 01. 95) & EP, 622361, A&US, 5708173, A	1-38
Y	WO, 97/07115, A1 (FOURNIER IND & SANTE)、27. 2月. 1997 (27. 02. 97) & EP, 787131, A	1-38
A	JP, 62-120365, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1. 6月. 1987 (01. 06. 87) & EP, 224086, A&US, 5006534, A	1-38

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 05. 98

国際調査報告の発送日

26.05.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博



4C 7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452